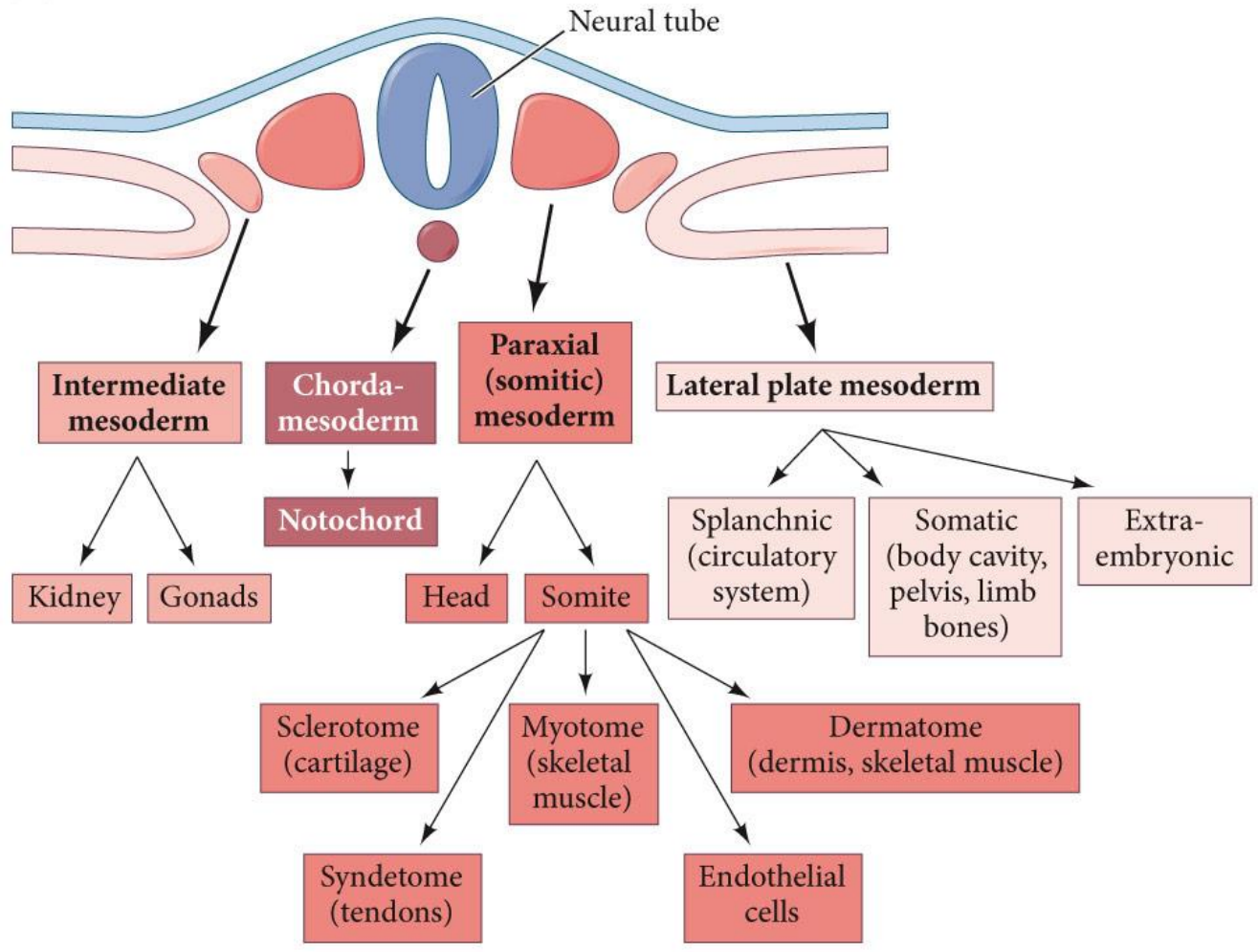
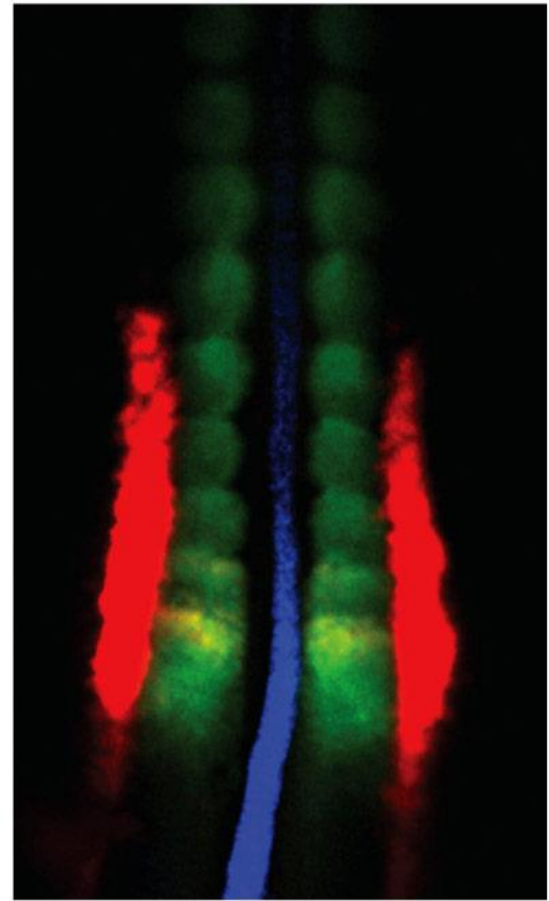


(A)

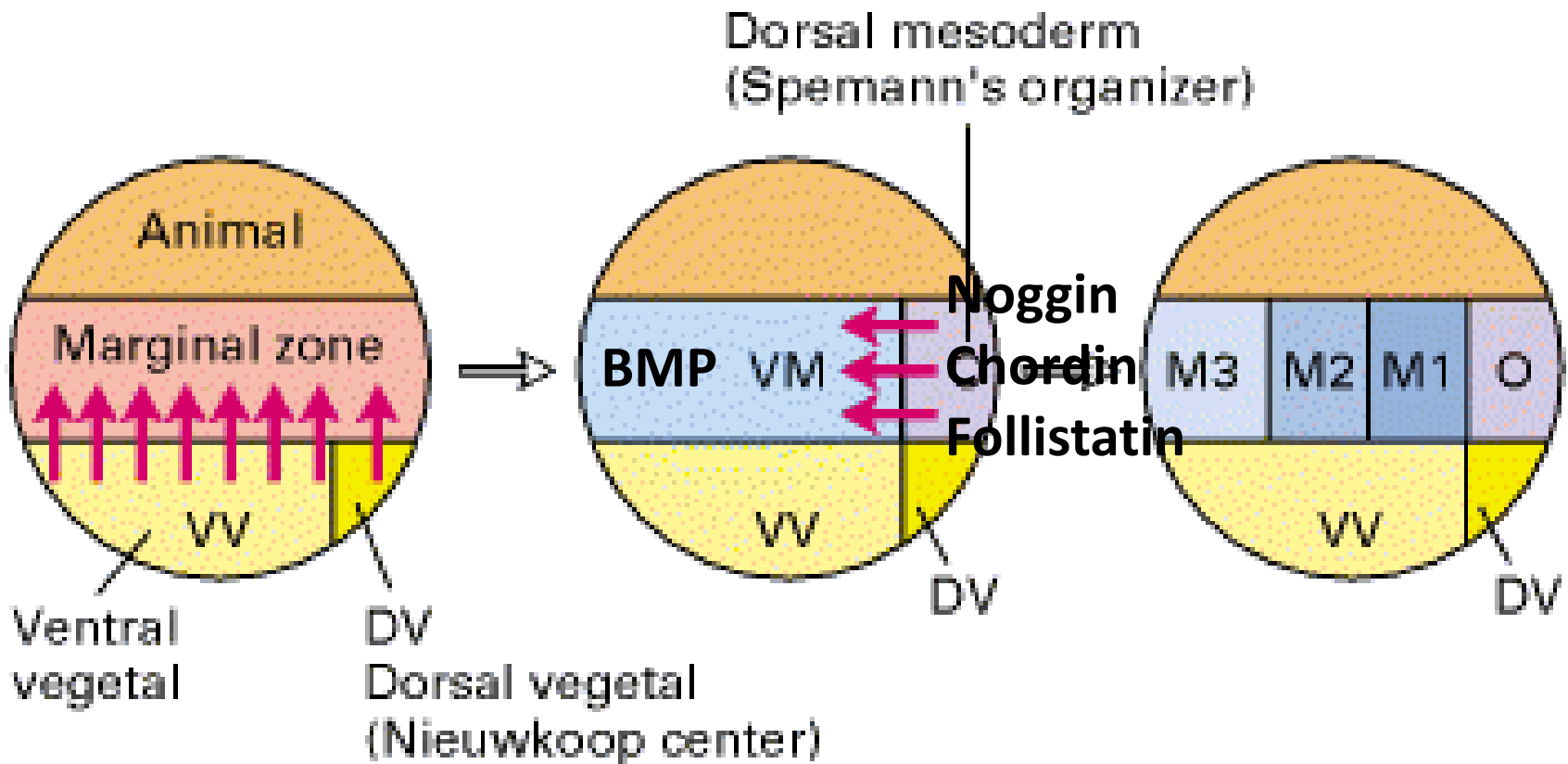


(B)

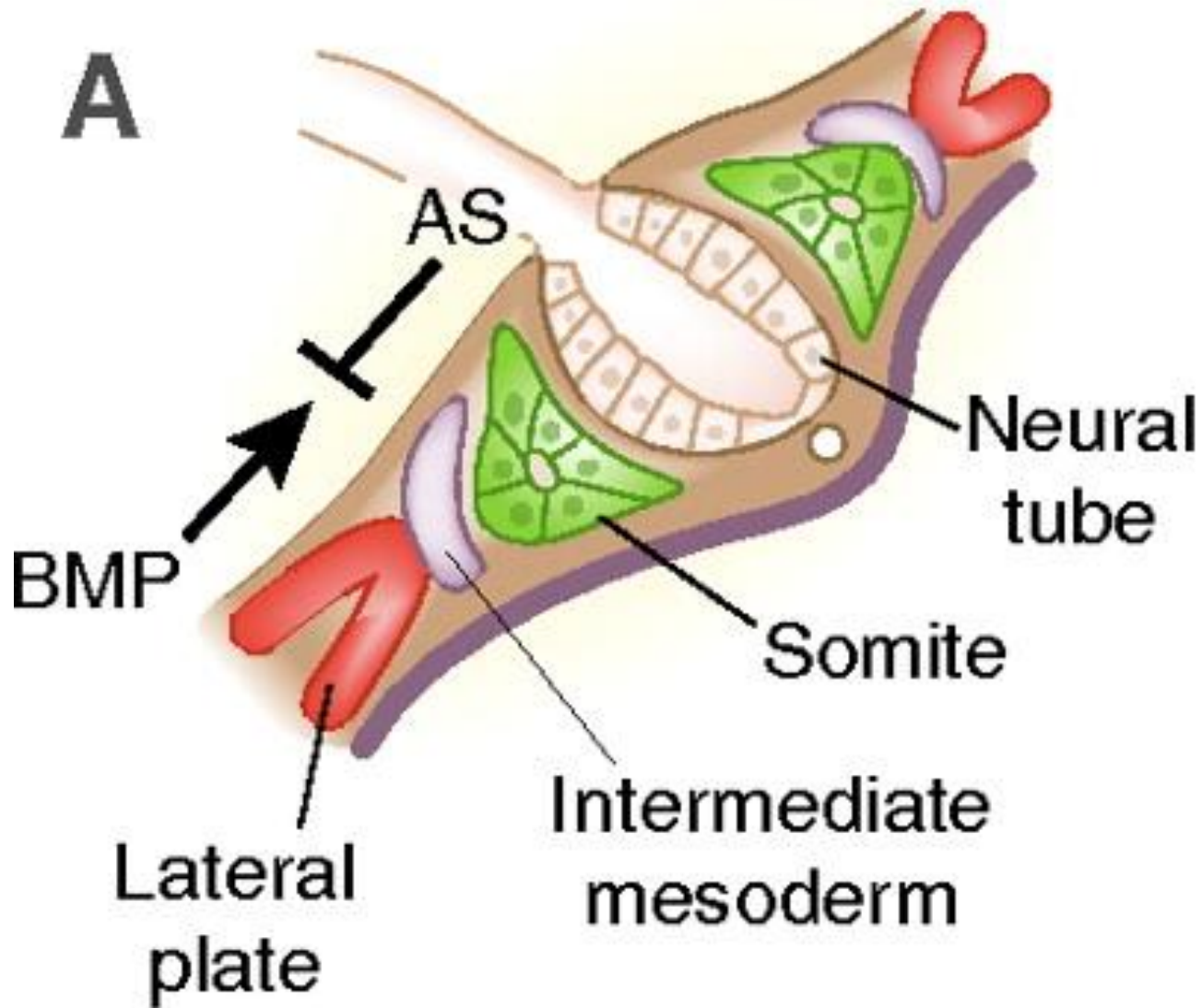


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.1  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

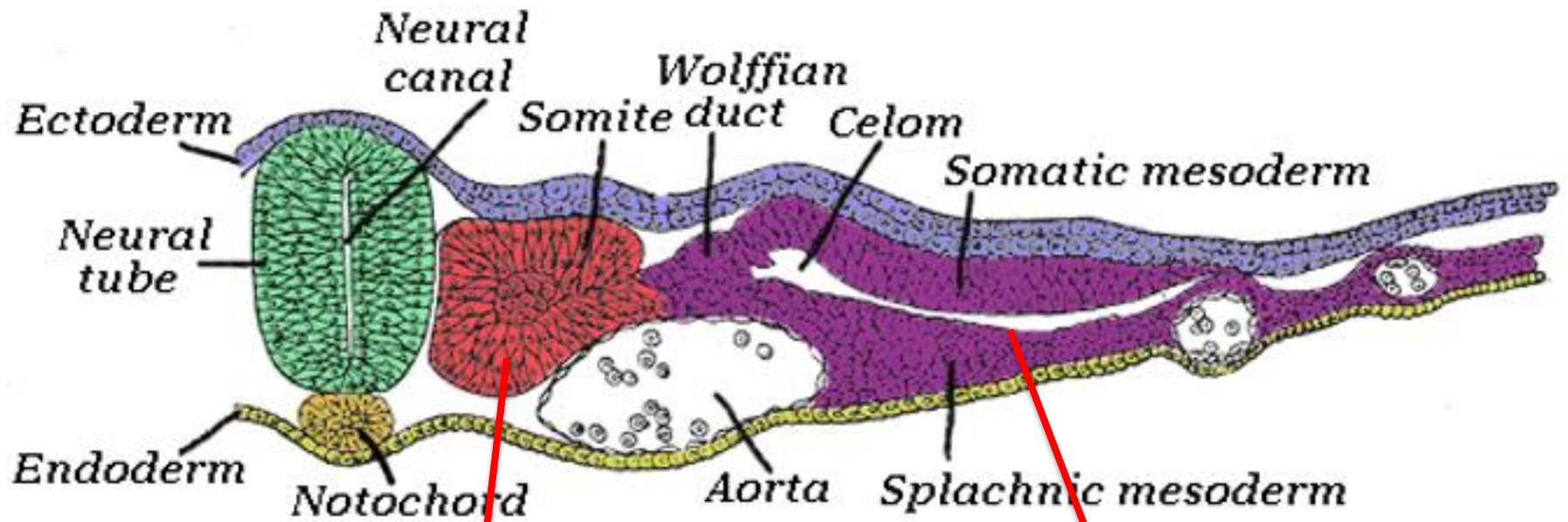
# La regionalizzazione del mesoderma lungo l'asse dorso-ventrale e' controllata da un gradiente di segnali BMP



**Il mesoderma laterale esprime livelli alti di BMP4, mentre il mesoderma assiale esprime antagonisti di BMP**



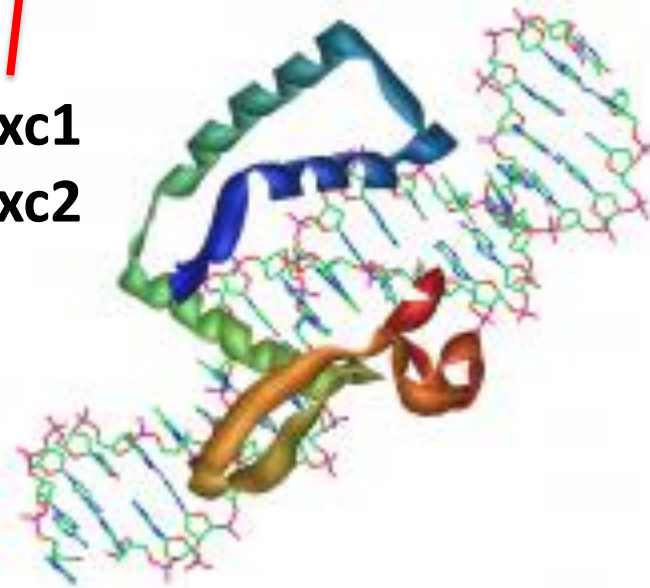
# Concentrazioni diverse di segnalazione BMP inducono l'espressione differenziale di fattori di trascrizione Forkhead



In topi mutanti per Foxc1/2 il mesoderma parassiale e' rispecificato in mesoderma intermedio

**Foxc1**  
**Foxc2**

**Foxf1**

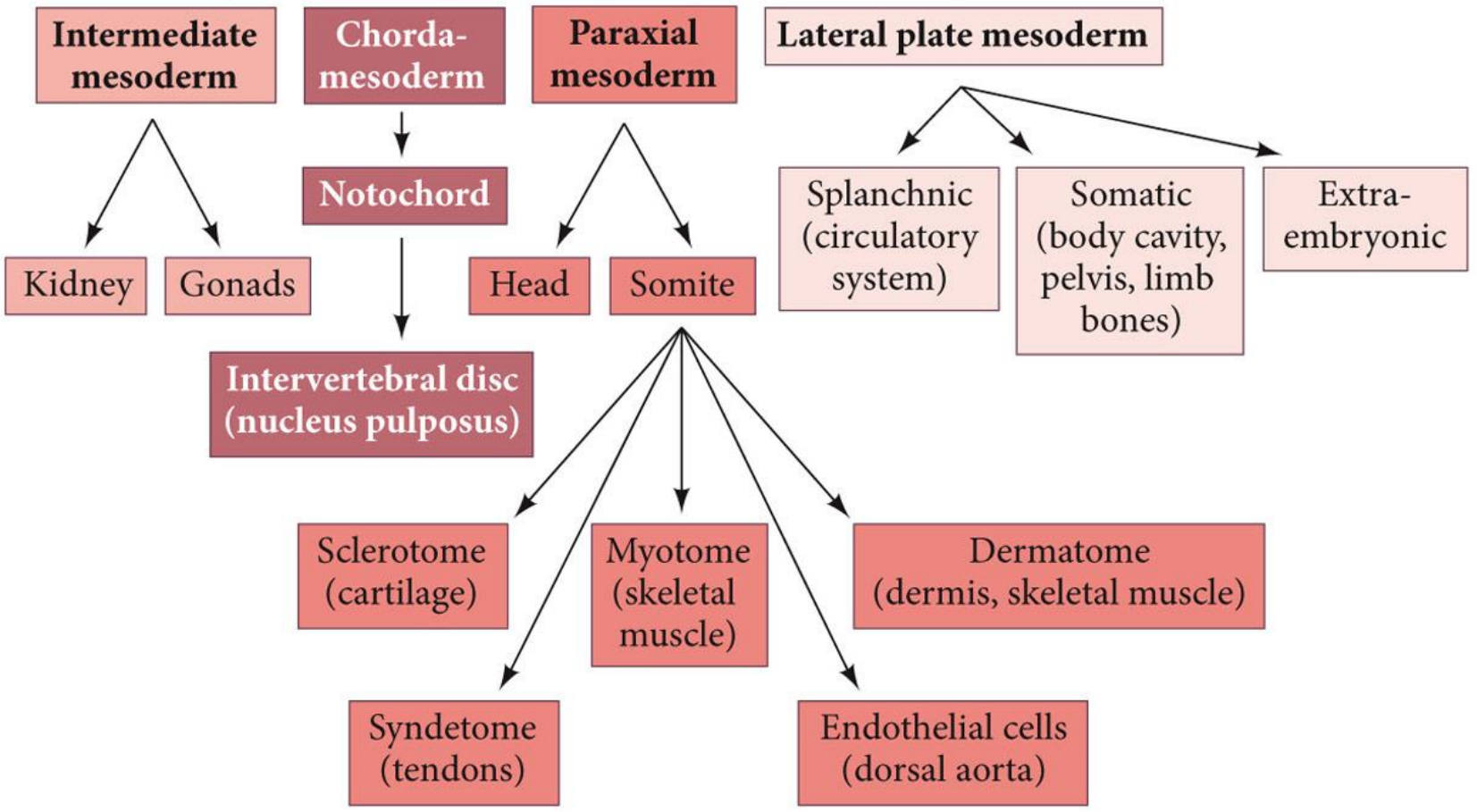
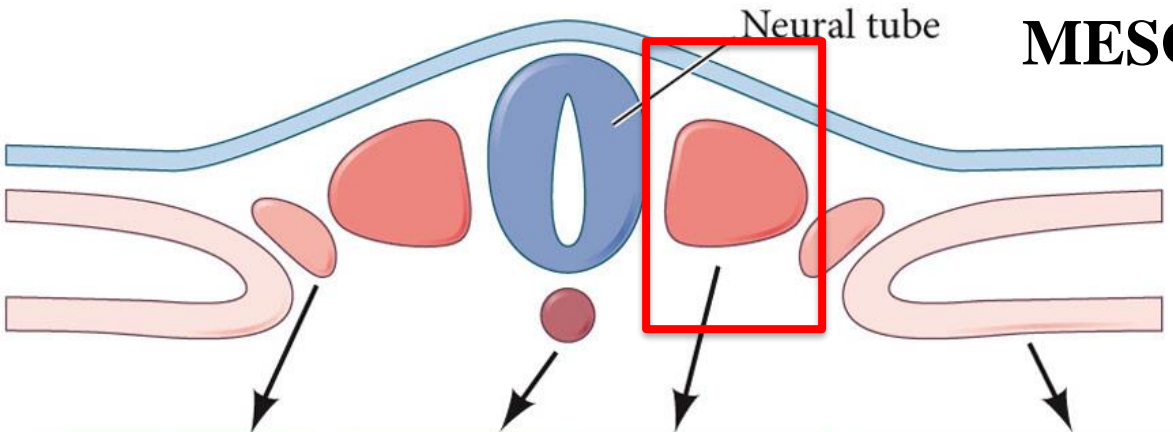


Il mesoderma parassiale presuntivo esprime la proteina Noggin.

Trattamenti con antagonisti dei segnali BMP (es. Noggin) possono rispecificare le regioni laterali del mesoderma in mesoderma parassiale

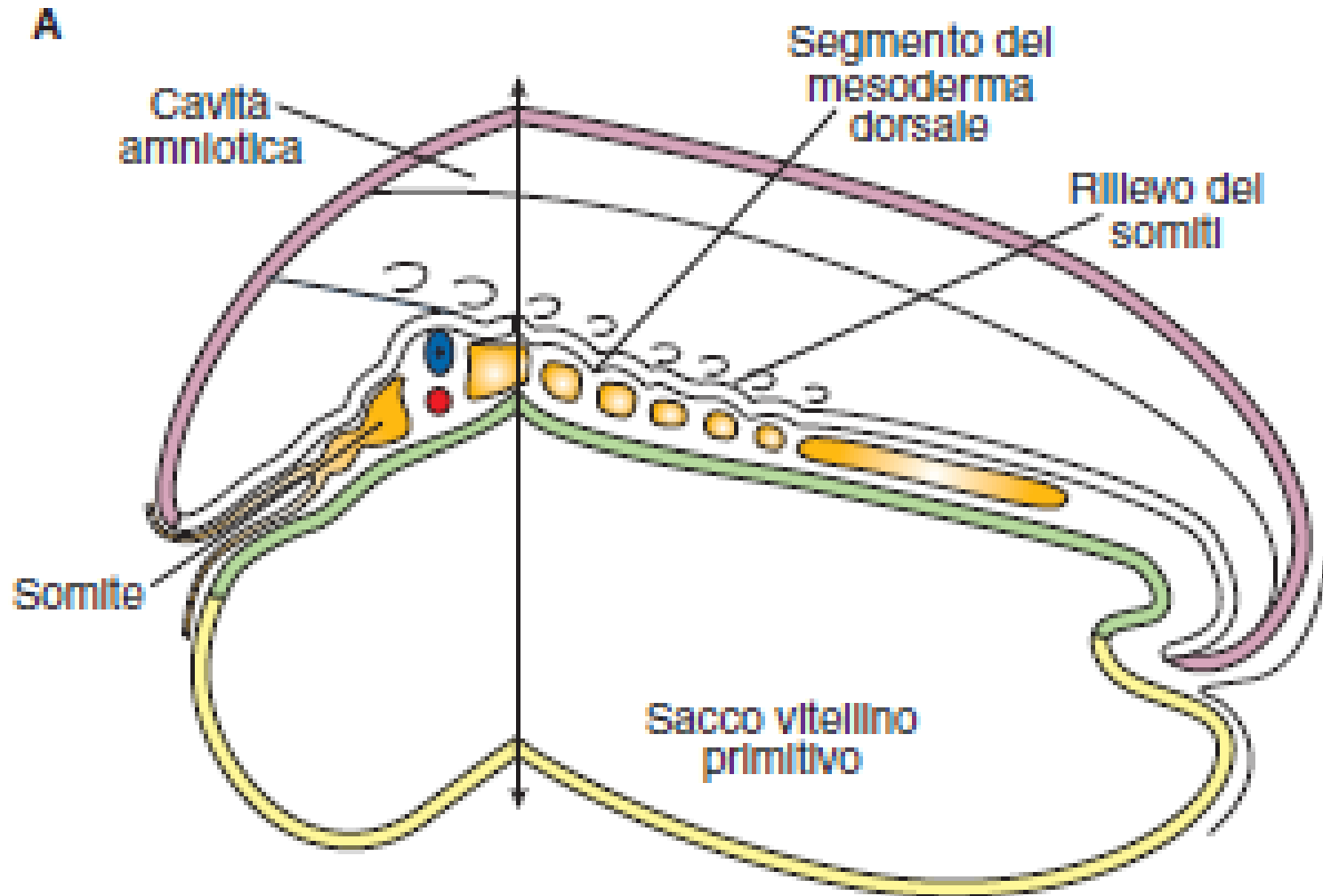


# MESODERMA PARASSIALE

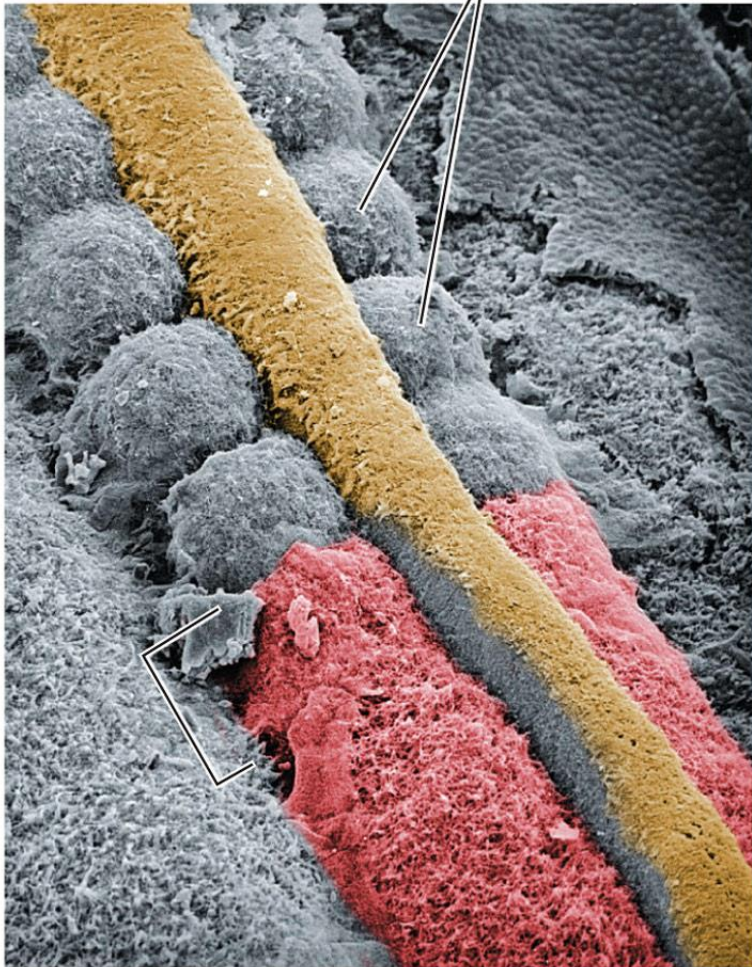


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.1

# I somiti si formano per segmentazione del mesoderma parassiale lungo l'asse rostro-caudale



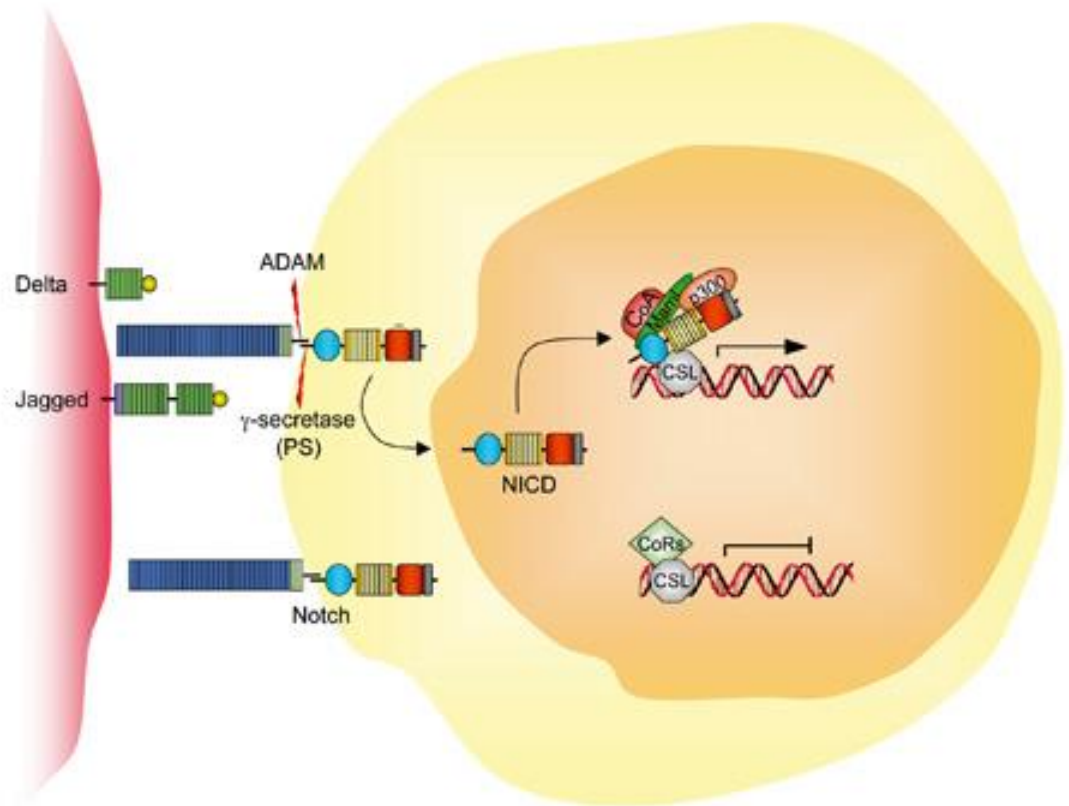
Somites



## Formazione dei somiti

Non avviene simultaneamente in tutto il mesoderma parassiale ma procede in direzione antero-posteriore.

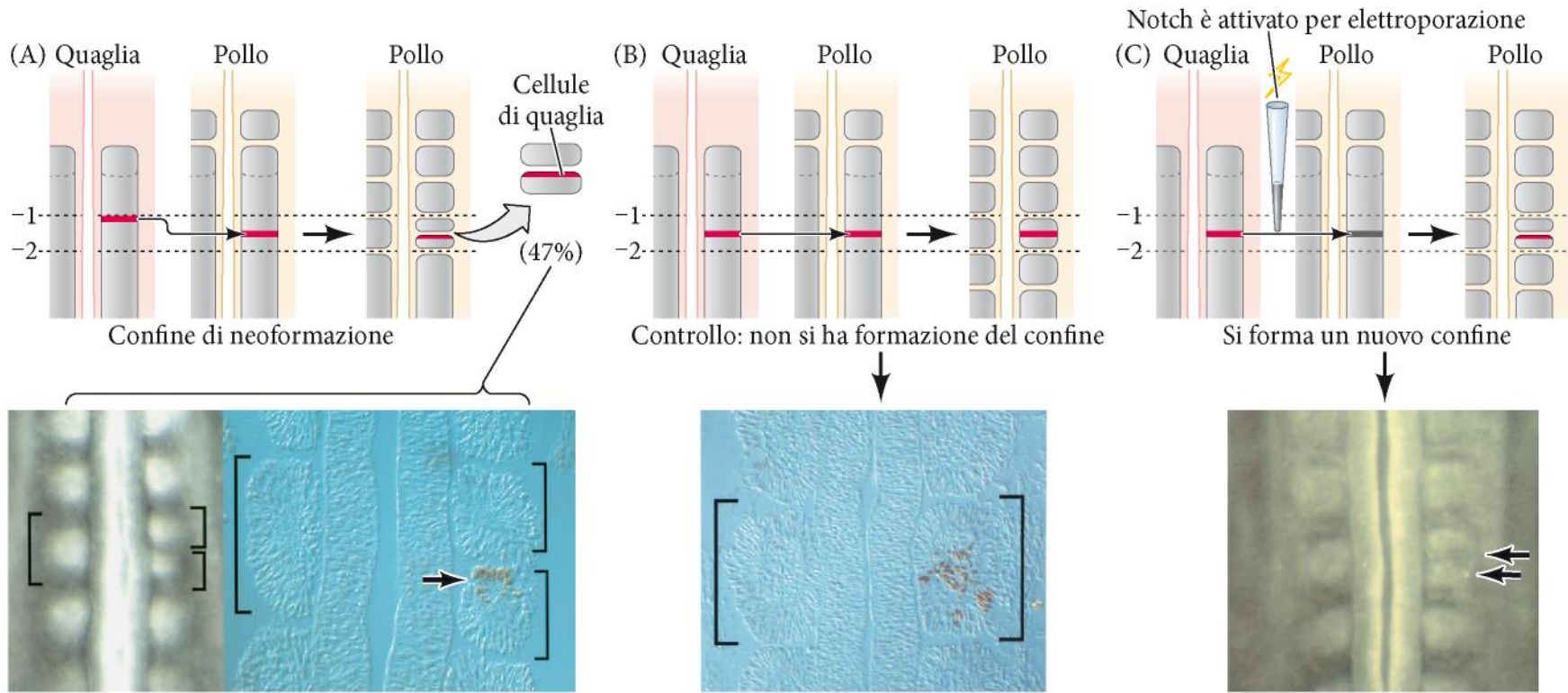
Dipende da un meccanismo molecolare ad orologio, basato su oscillazioni periodiche della via di segnale di Notch.



*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 17.9

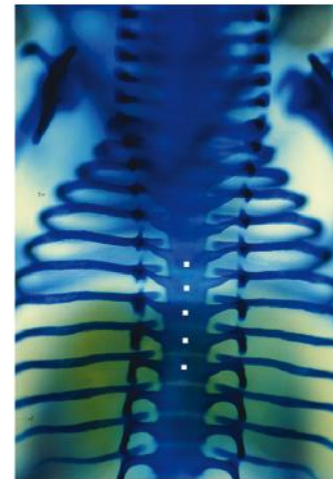
© 2016 Sinauer Associates, Inc.





Trapianto di cellule di confine induce epitelizzazione e separazione delle cellule sui due lati del confine. Cellule non di confine possono indurre separazione se vi si fa esprimere forma attiva di Notch.

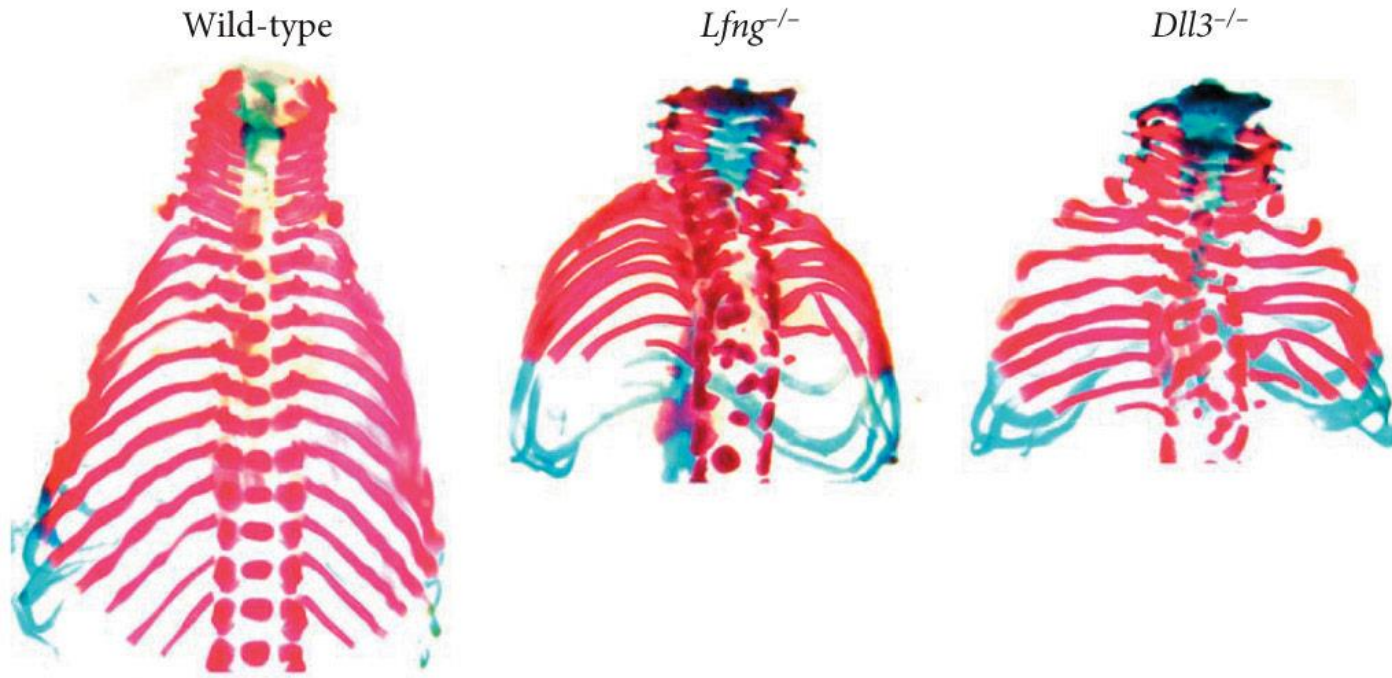
(D) Tipo selvatico (normale)



(E) Mutante *Dll3*



(A) Mouse



(B) Human

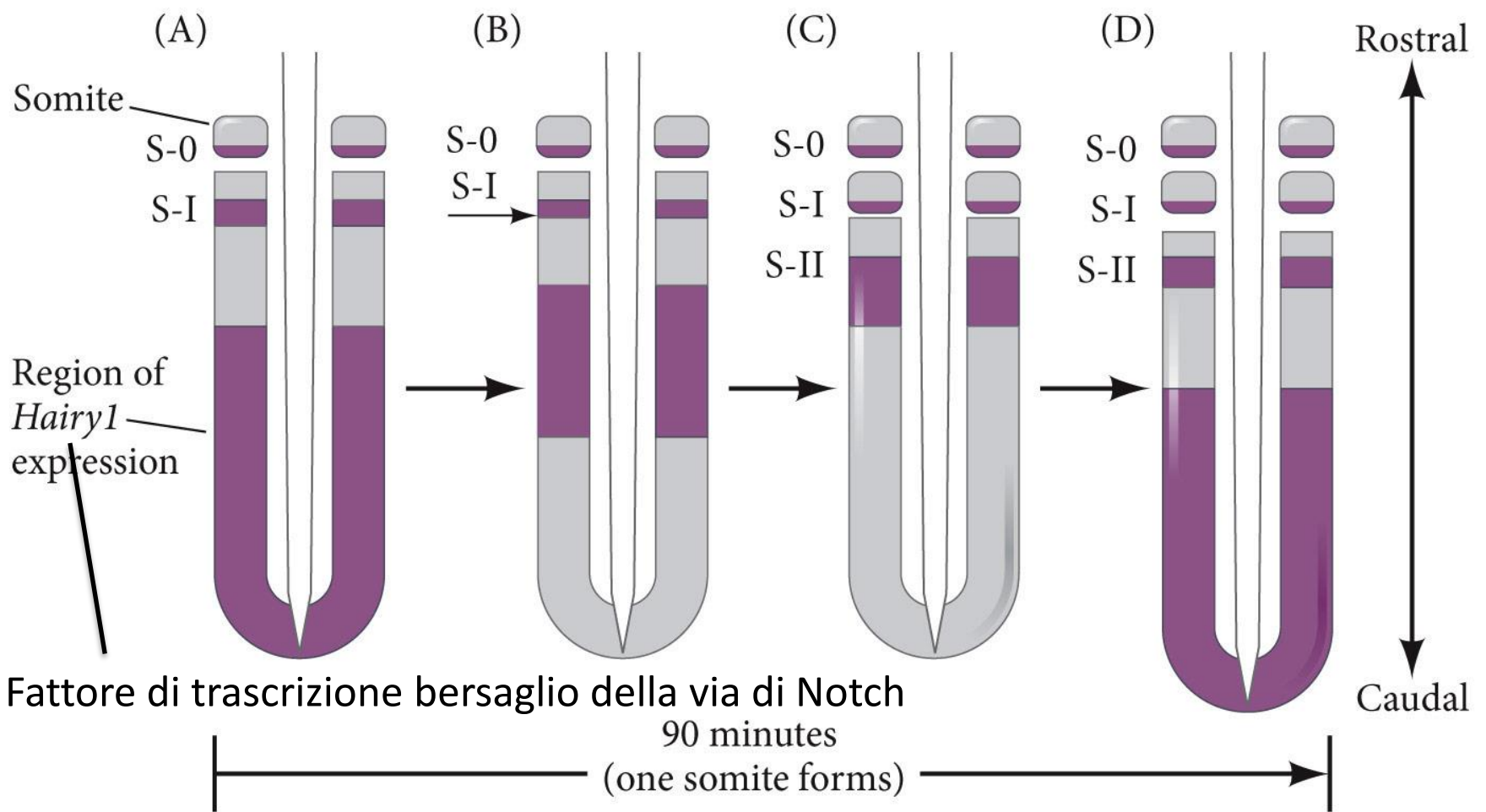
*Lfng* 564 C-to-A missense mutation (inactive enzyme)



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.16  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Mutanti per Notch o ligandi Delta1/3 o altri componenti della via Delta/Notch hanno difetti di segmentazione e di formazione delle vertebre.

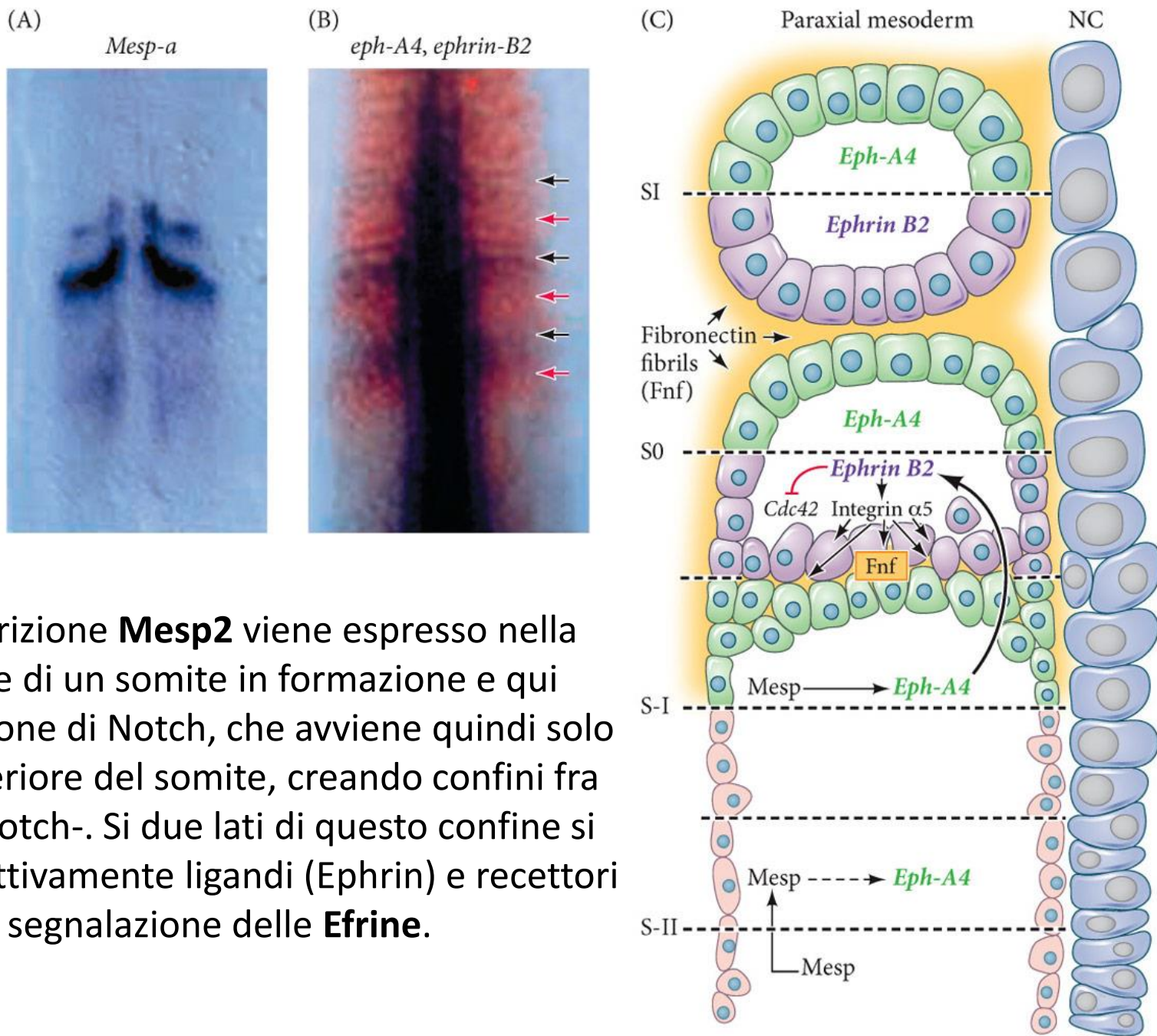
**La separazione avviene al confine fra cellule che attivano e cellule che non attivano Notch.**



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.15

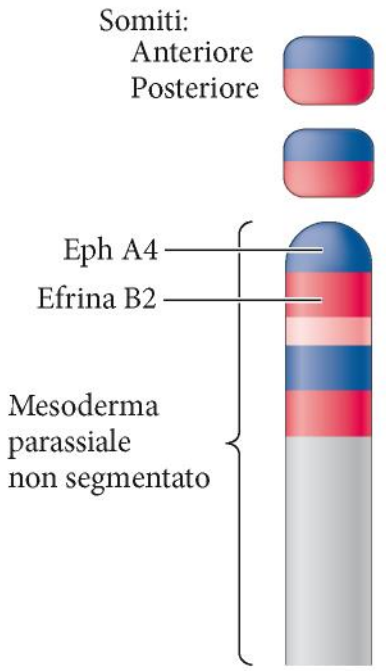
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Il segnale di Notch viene attivato con un andamento spazio-temporale a onda ciclica nella porzione posteriore di ciascun somite in formazione. Ad ogni ciclo, la via di segnale è inizialmente attiva nel mesoderma non segmentato. Quando si forma un nuovo somite, questo dominio si sposta in avanti e si accorcia fino a coincidere con la parte posteriore del somite in formazione, creando un nuovo confine. A quel punto, ricompare l'espressione nella regione non segmentata ed il ciclo ricomincia.

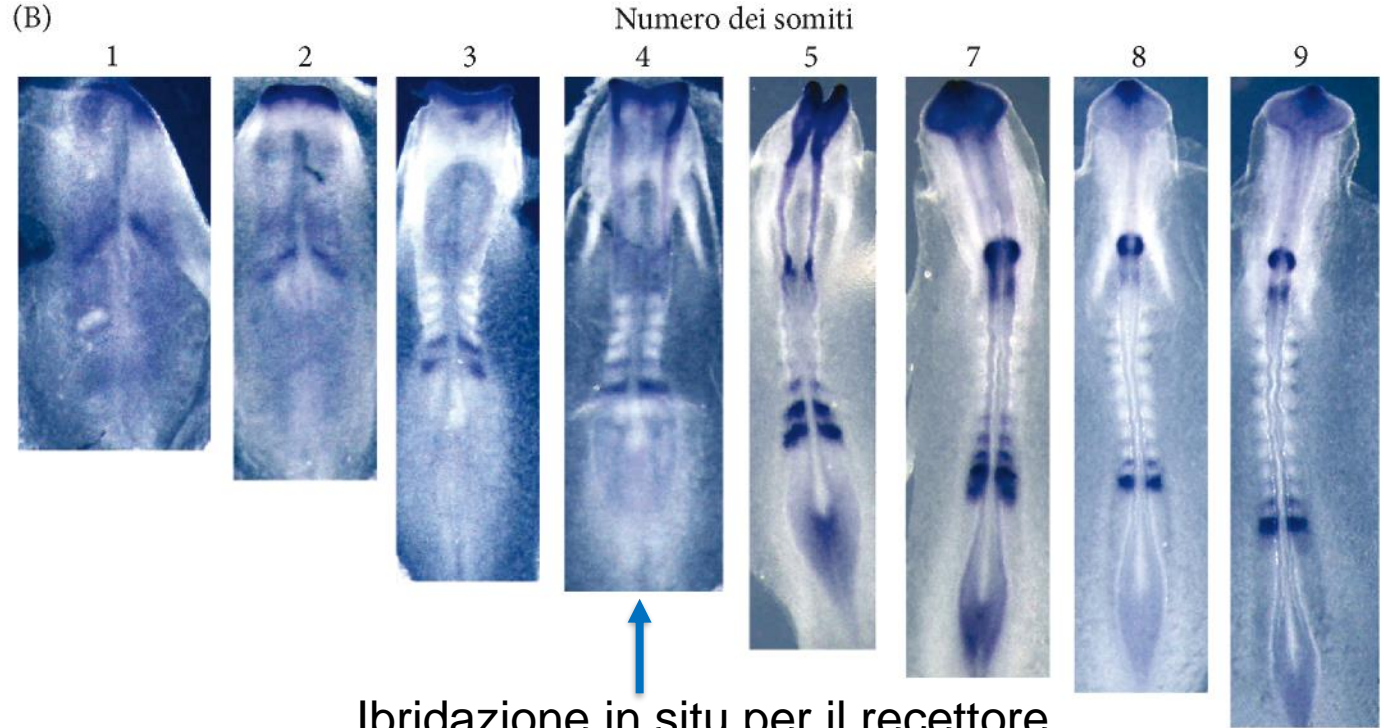


Il fattore di trascrizione **Mesp2** viene espresso nella regione anteriore di un somite in formazione e qui inibisce l'attivazione di Notch, che avviene quindi solo nella parte posteriore del somite, creando confini fra zone Notch+ e Notch-. Su due lati di questo confine si esprimono rispettivamente ligandi (Ephrin) e recettori (Eph) della via di segnalazione delle **Efrine**.

(A)

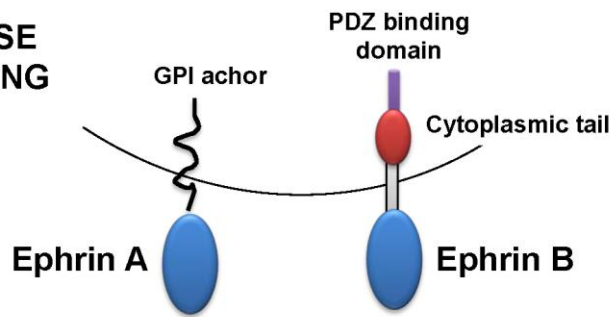


(B)

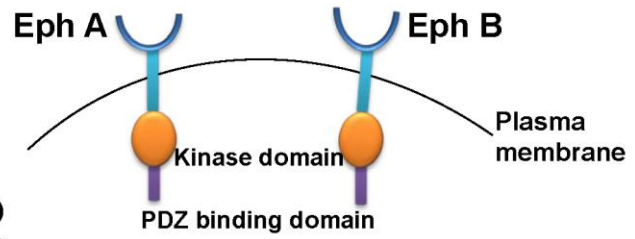


Ibridazione in situ per il recettore EphA4: viene espresso nella parte anteriore dei somiti in formazione

REVERSE SIGNALING

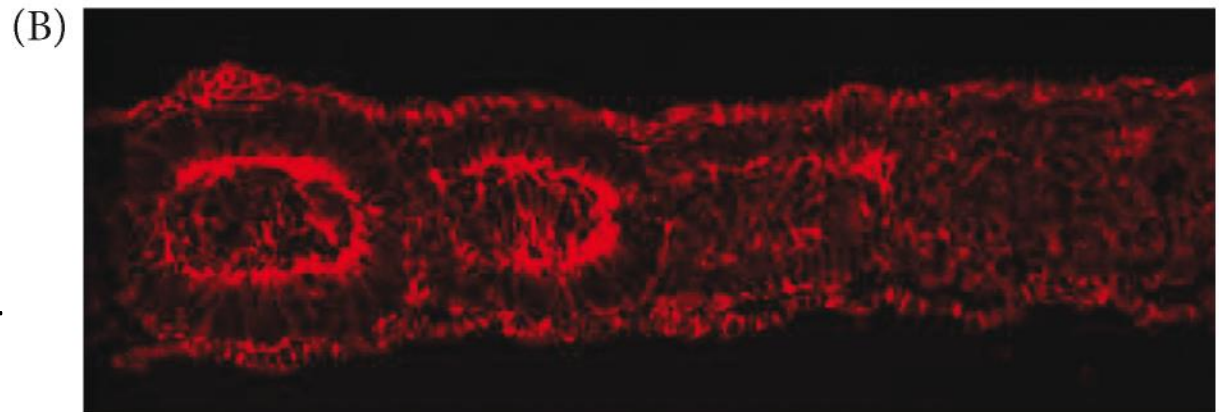
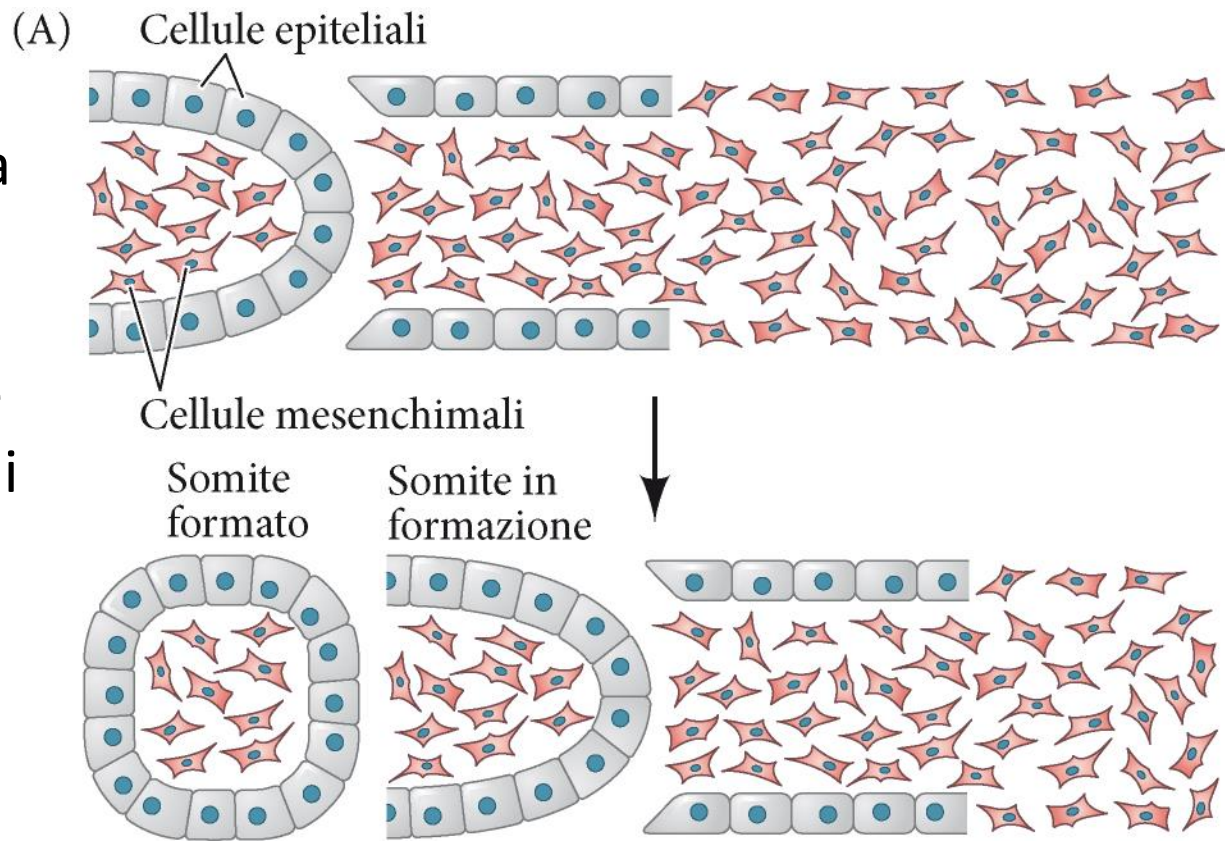


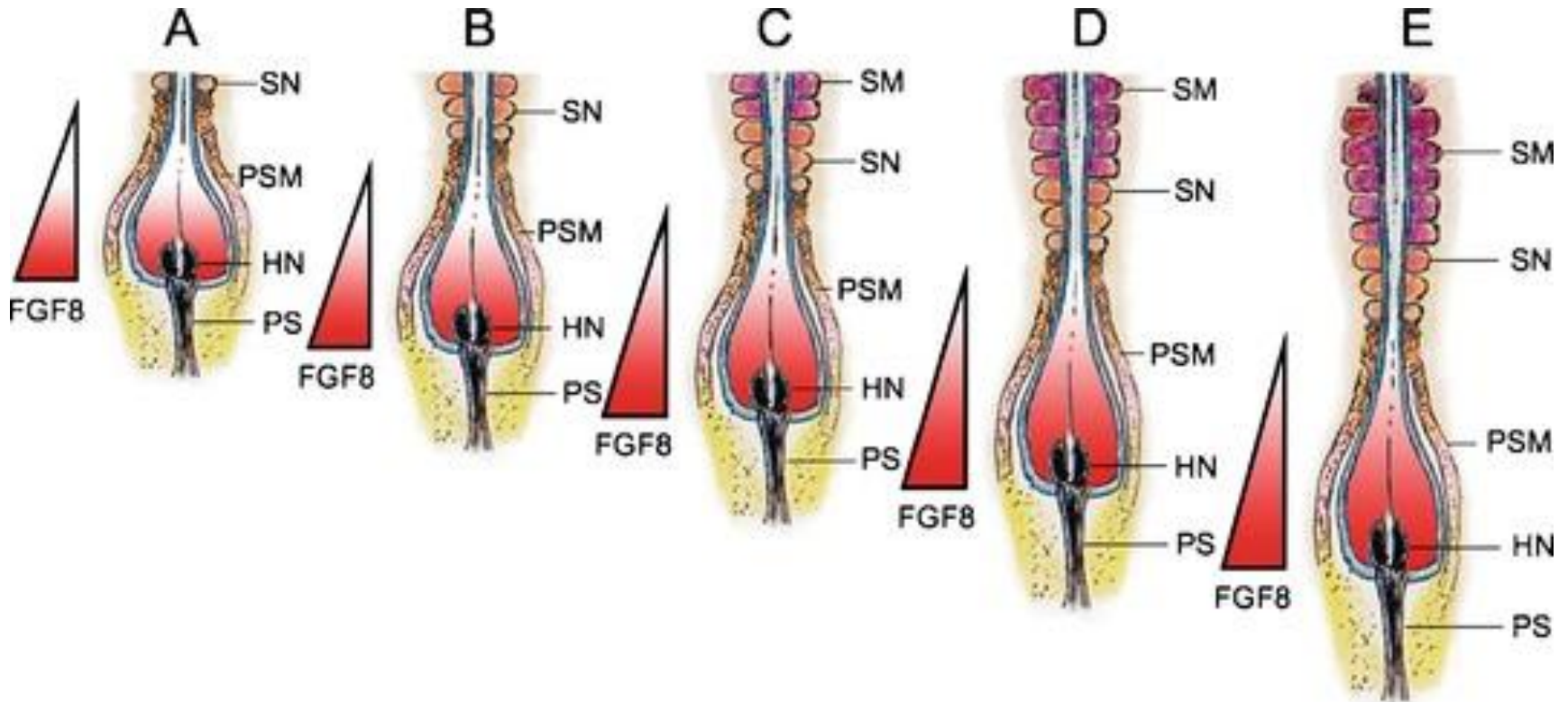
FORWARD SIGNALING



L'attivazione della via di segnale delle Efrine causa repulsione fra le cellule che esprimono il ligando e quelle che esprimono il recettore, portando alla separazione dei somiti. Al tempo stesso, essa induce i processi di epitelizzazione sui due lati del confine.

Transizione mesenchima epitelio dipende da variazioni nei livelli di proteine GTPasi Cdc42 e Rac1, che regolano vie di segnale intracellulari. Inoltre sintesi di Ncaderina nelle cellule esterne favorisce adesione in epitelio, mentre espressione di integrina $\alpha$ 5 e sintesi fibronectina favorisce separazione fra i somiti tramite la matrice extra-cellulare.

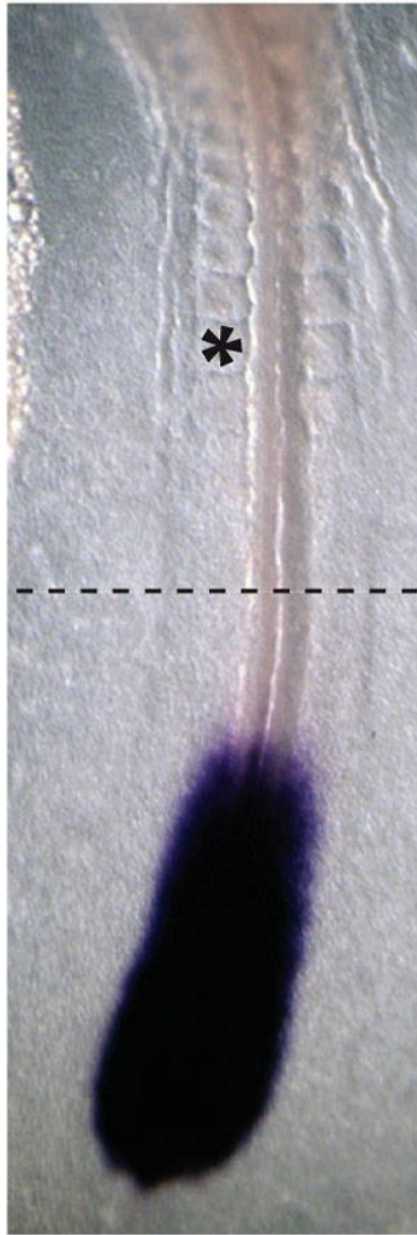




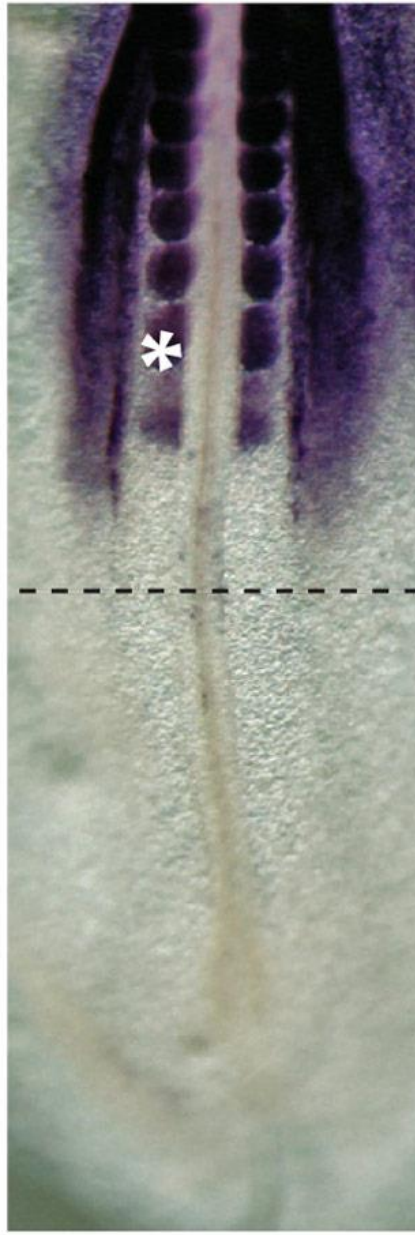
La regolazione di questi processi ciclici e' complessa. Si pensa che possa essere correlata al progressivo spostamento in direzione caudale dei gradienti **FGF, Wnt** (prodotti al livello del nodo e del bottone caudale) a mano a mano che la stria primitiva regredisce e che, successivamente, la regione caudale si accresce. Quando nella porzione anteriore del mesoderma non segmentato i livelli di questi fattori scendono al di sotto di una soglia si attivano i segnali che portano alla formazione di un somite. Inoltre i somiti producono acido retinoico che reprime la via FGF, mentre la via FGF stimola espressione di enzimi che degradano acido retinoico nel mesoderma non segmentato.

**Meccanismo a onda e orologio.**

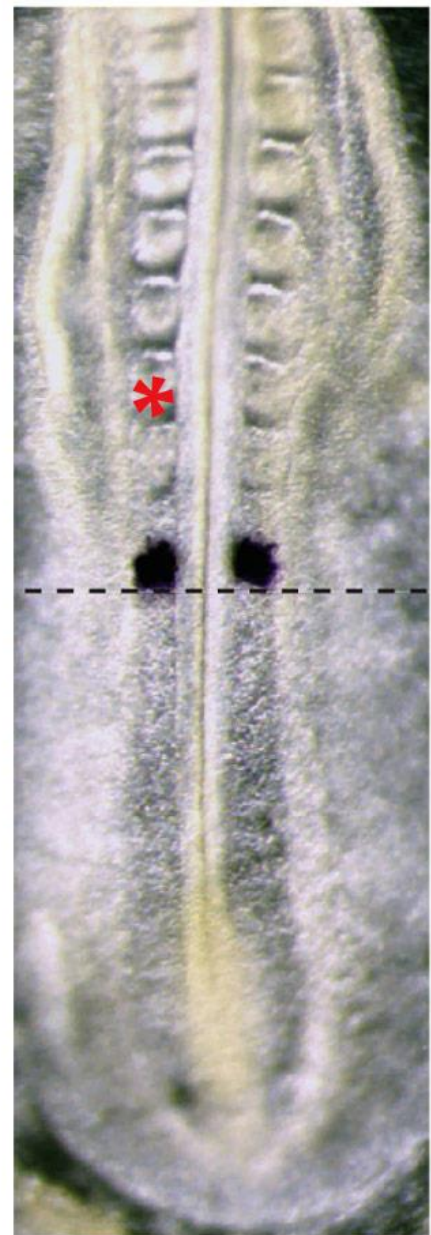
(A) Fgf8



(B) Raldh2

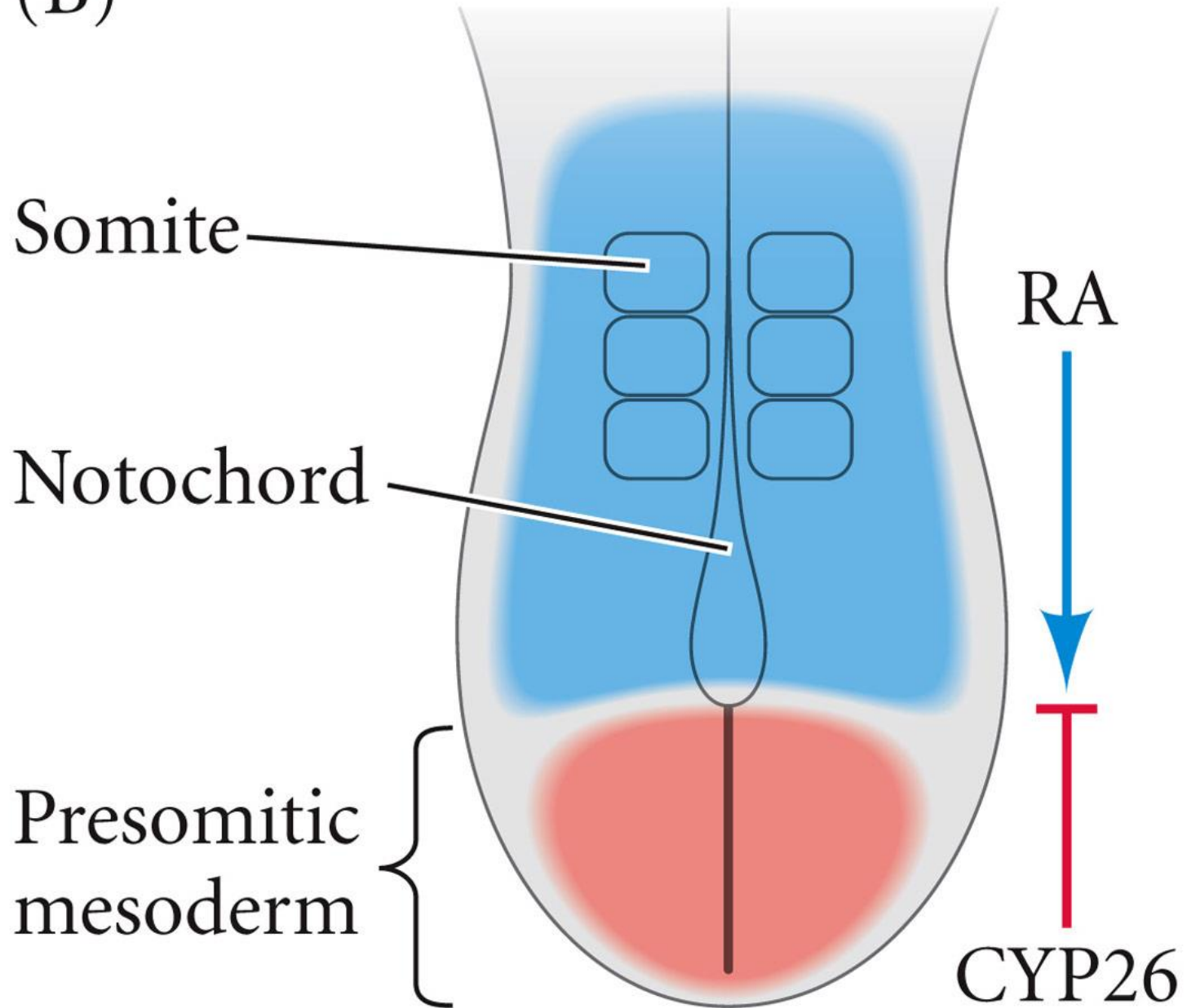


(C) Mesp

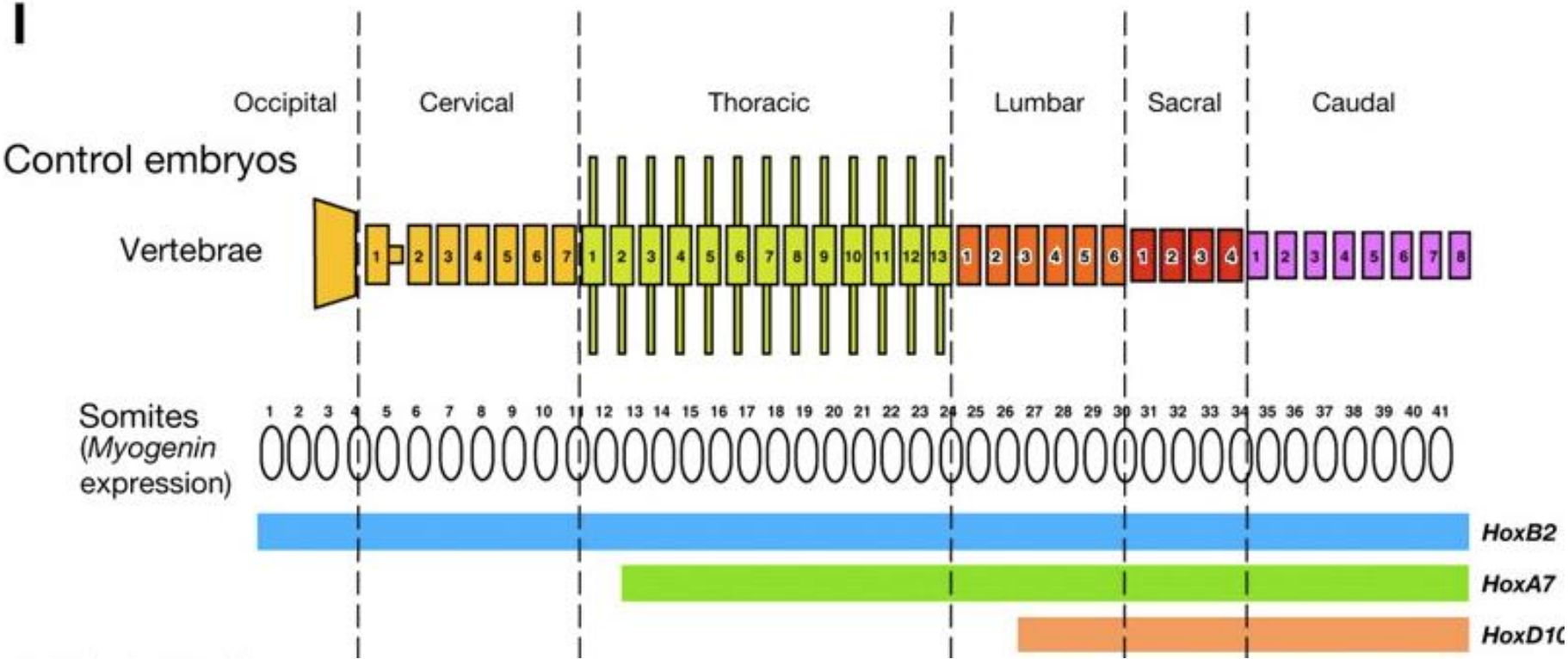




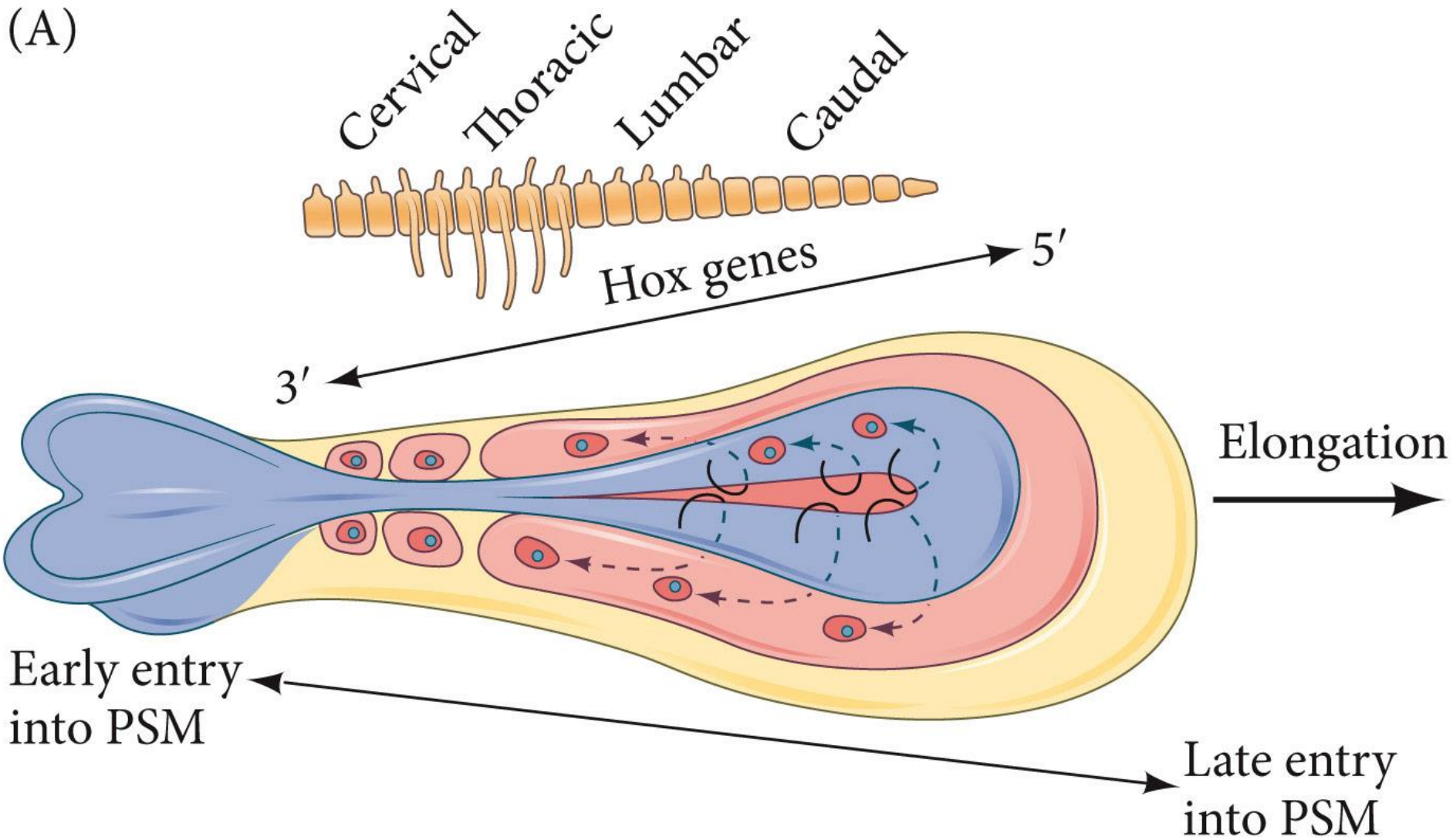
(B)



# I geni Hox controllano l'identità dei somiti

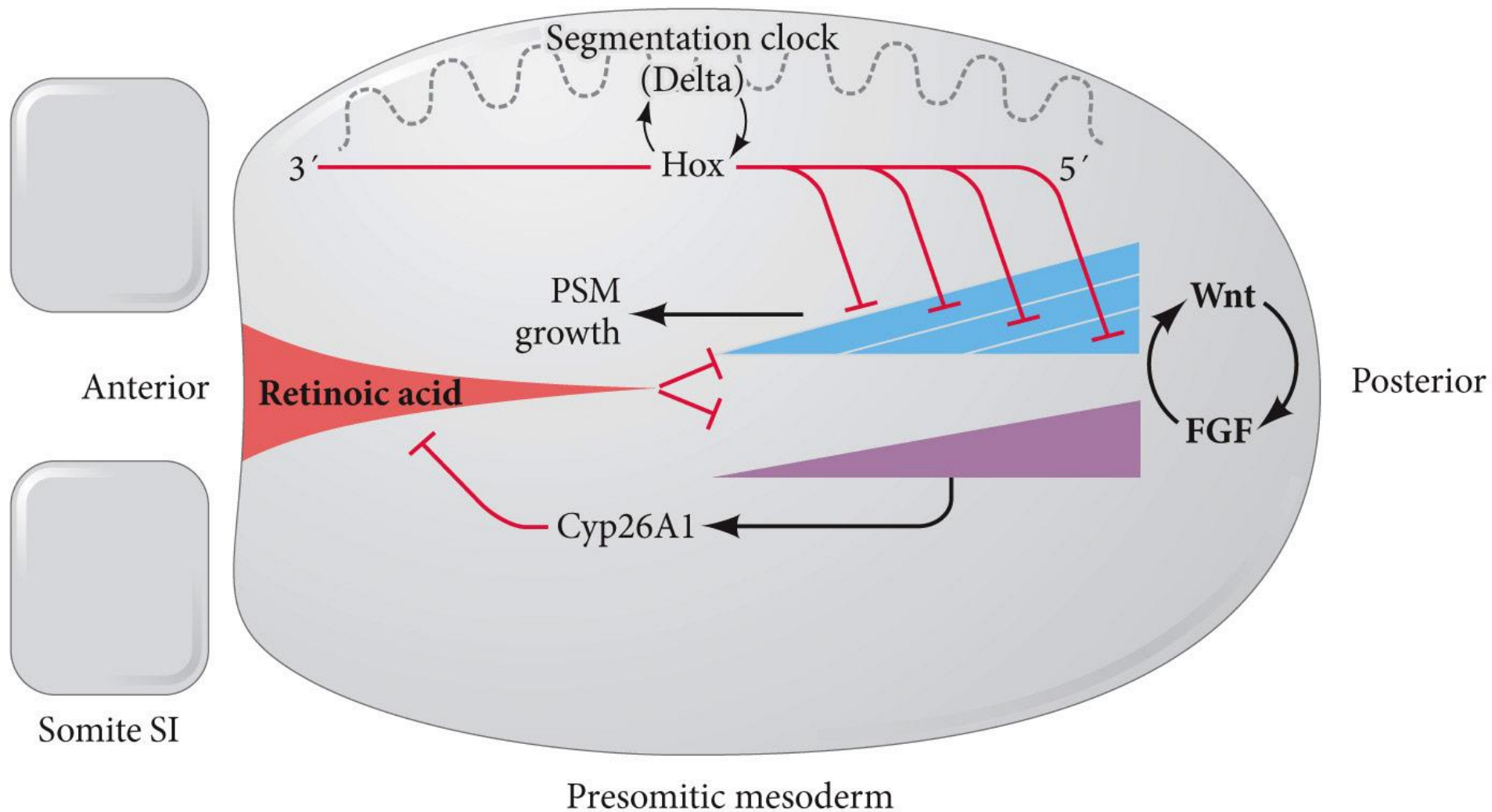


(A)



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.8 (Part 1)  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

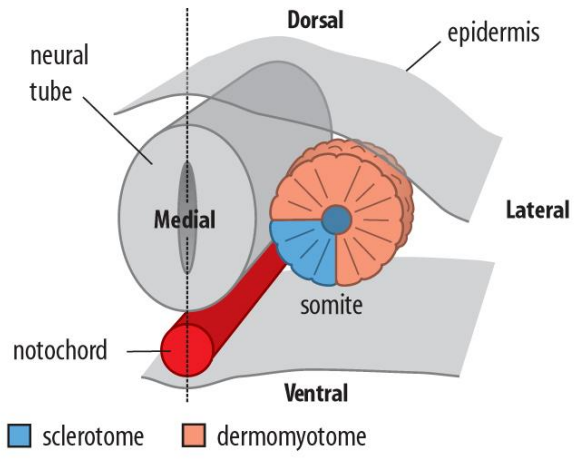
Il processo di somitogenesi è coordinato con la specificazione della identità antero-posteriore dei somiti attraverso la progressiva attivazione dell'espressione di geni Hox più in 5' in somiti più tardivi/posteriori



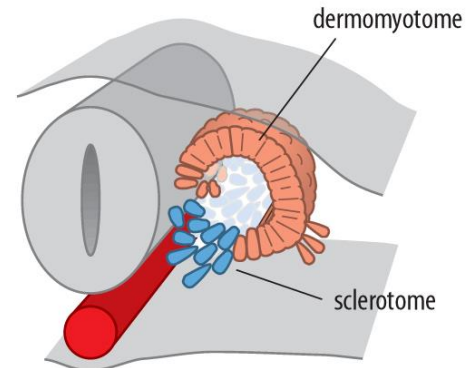
*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 17.19  
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

I geni Hox più in 5' reprimono le vie di segnalazione Wnt/Fgf. Ciò porta all'arresto dell'accrescimento in senso caudale e alla conclusione del processo di somitogenesi.

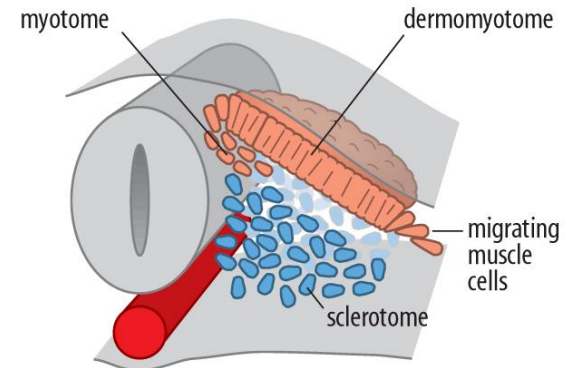
**2-day chick embryo**

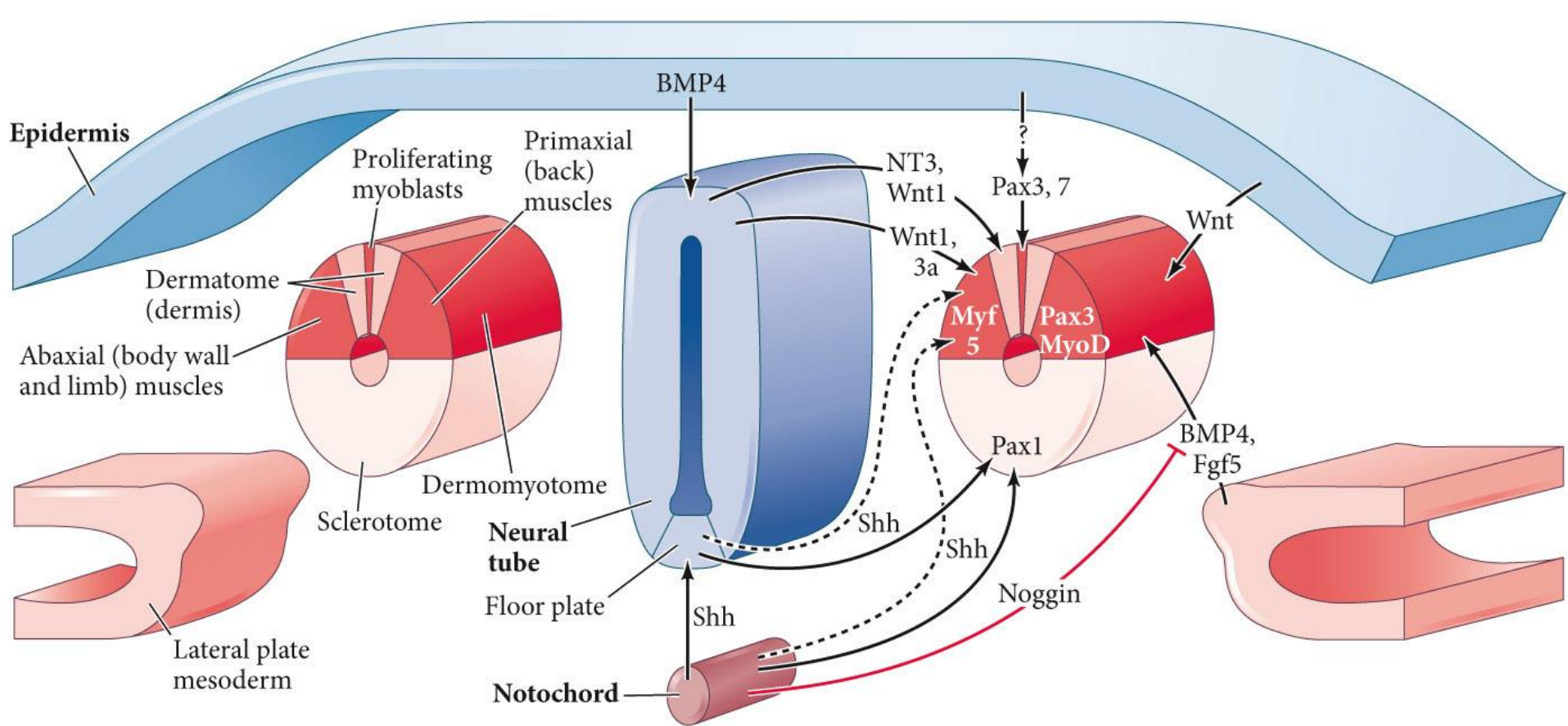


**3-day embryo**



**4-day embryo**

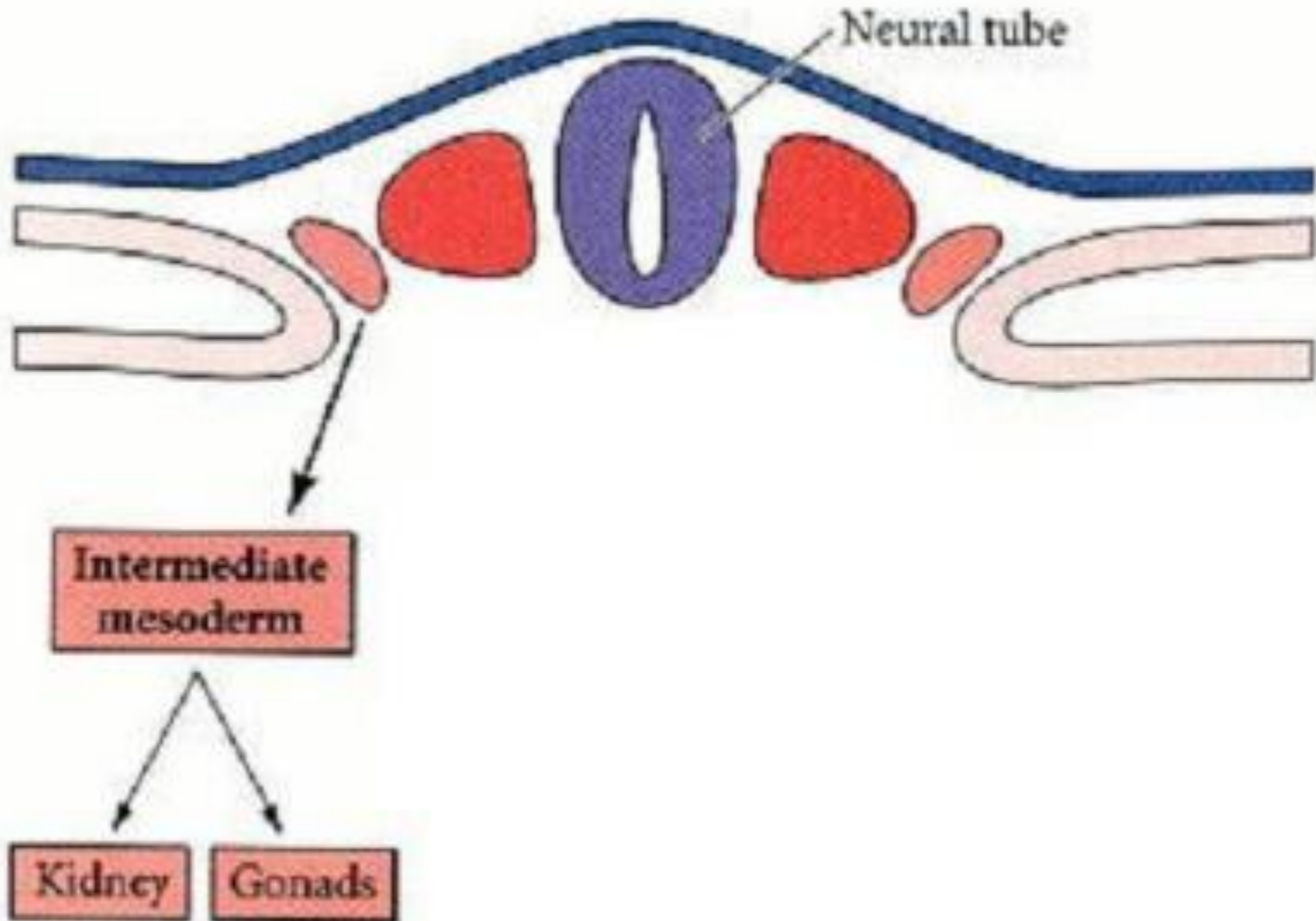


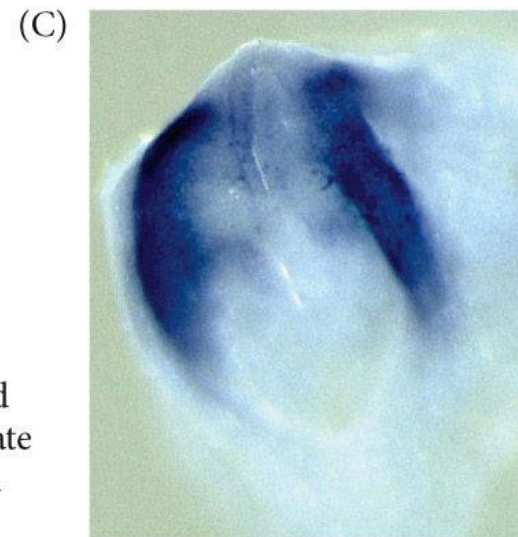
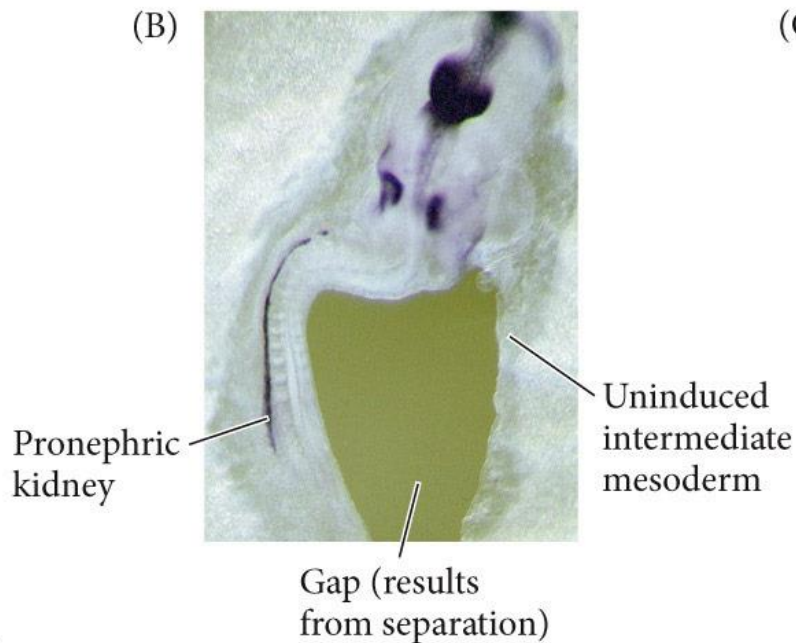
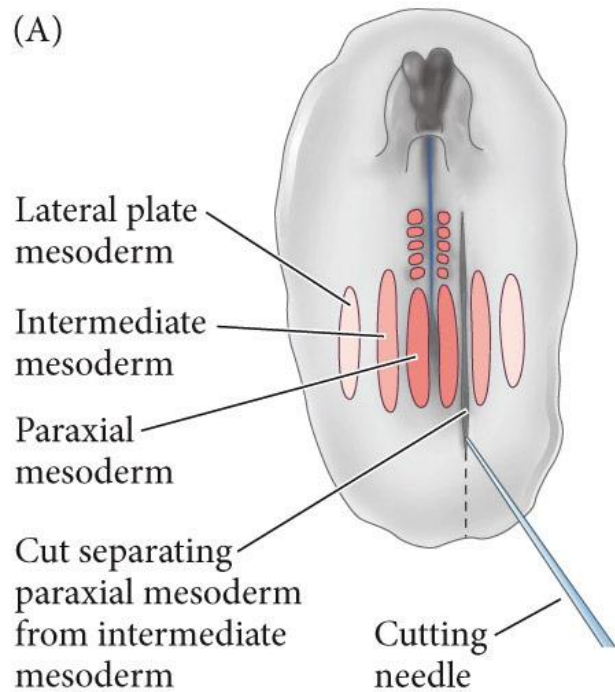


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.21  
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

**Sclerotomo** viene indotto nella parte ventro-mediale del somite da segnali provenienti dalla notocorda (Noggin, Shh), che attivano espressione di Pax1. Ciò provoca repressione Ncad ed EMT. Il **dermatomo** viene specificato in risposta ai segnali Wnt6 (epidermide) ed NT3 e Wnt1 (tubo neurale). Il **miotomo epiaassiale** viene indotto dai segnali Wnt1/3 e bassi livelli Shh (tubo neurale), mentre il **miotomo ipoassiale** viene indotto da segnali Wnt di origine epidermica insieme a segnali prodotti dal mesoderma laterale.

# MESODERMA INTERMEDIO





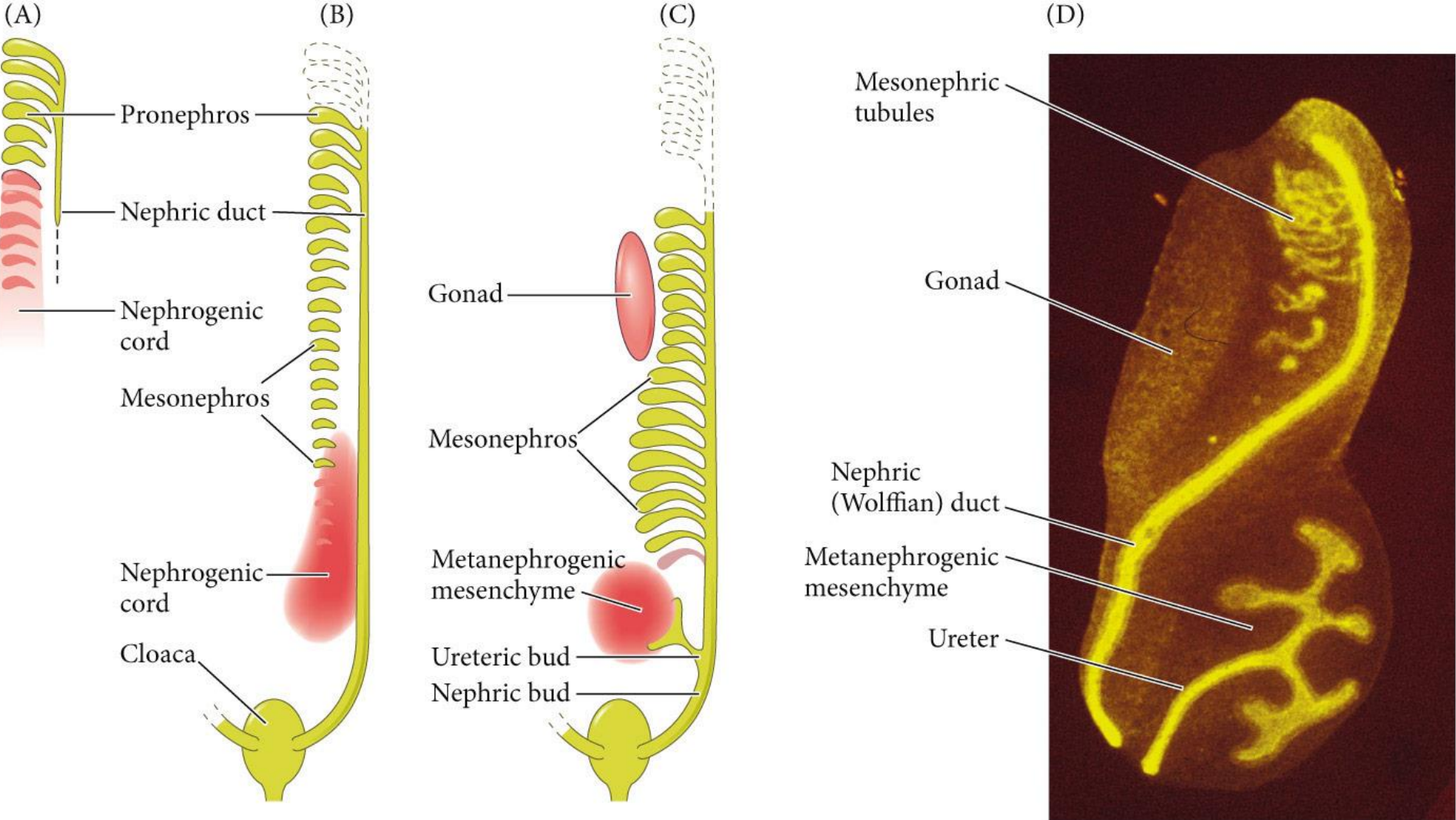
*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 18.3  
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

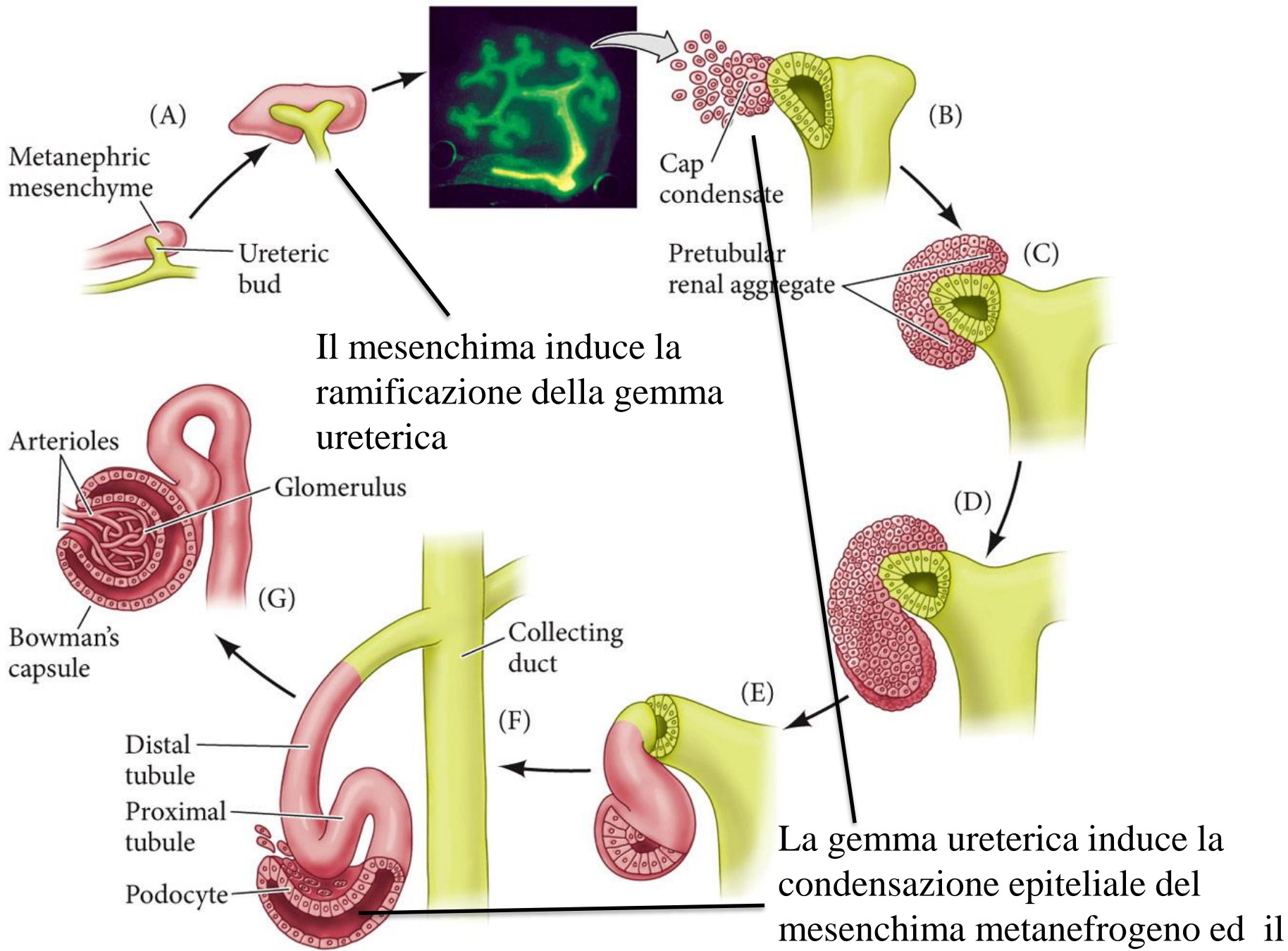
La formazione del mesoderma intermedio dipende da interazioni con il mesoderma parassiale. Se i due tessuti vengono artificialmente separati il mes. intermedio non si forma. Co-coltura di mes. parassiale con mes. laterale induce formazione di strutture renali nel mesoderma laterale. Queste interazioni attivano l'espressione dei fattori di trascrizione **Lim1**, **Pax2**, **Pax8**, che sono essenziali per lo sviluppo del rene.



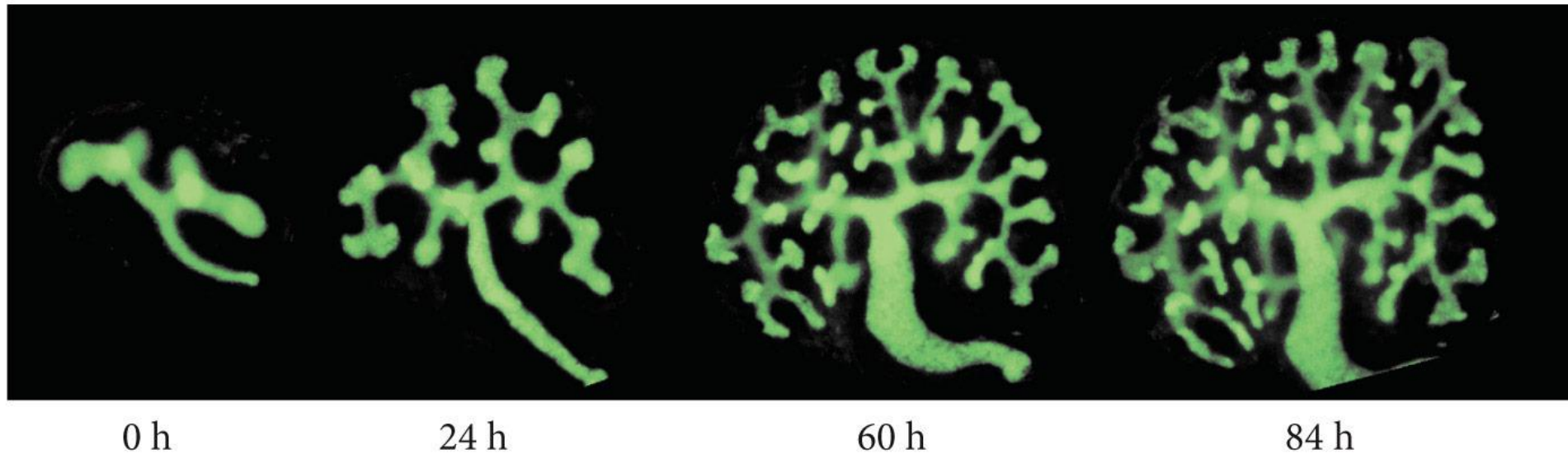
# Lo sviluppo del rene nei mammiferi avviene attraverso tre stadi principali: pronefro e mesonefro (transienti) e metanefro (definitivo)

Il dotto induce la formazione di tubuli nel mesenchima adiacente





0.5 mm



0 h

24 h

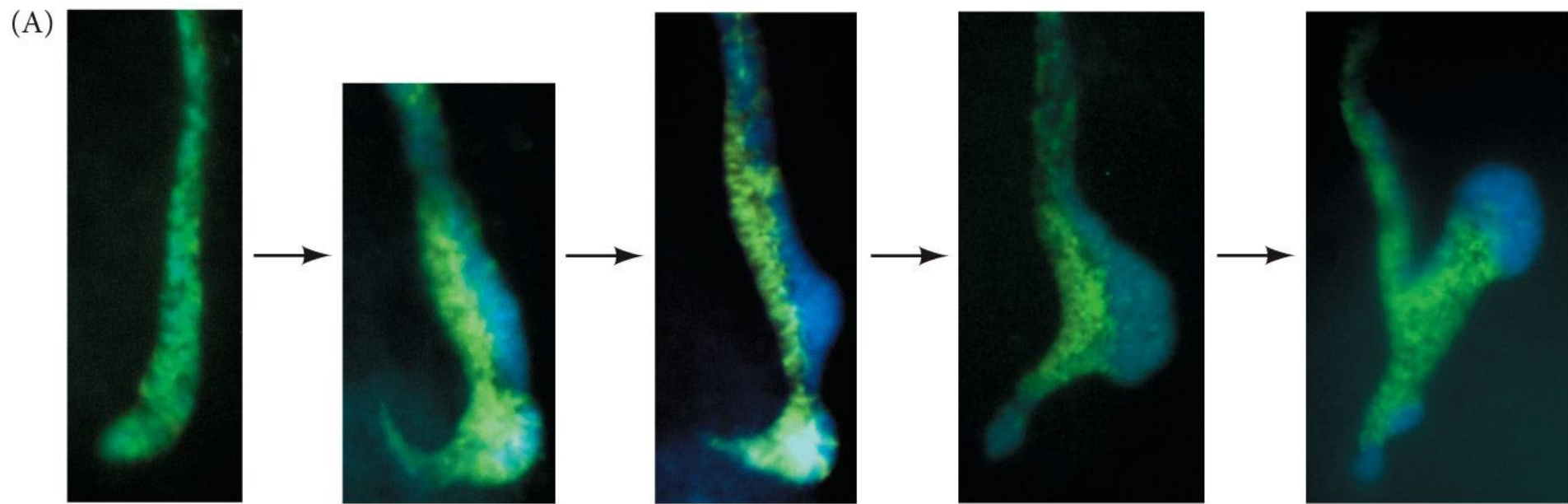
60 h

84 h

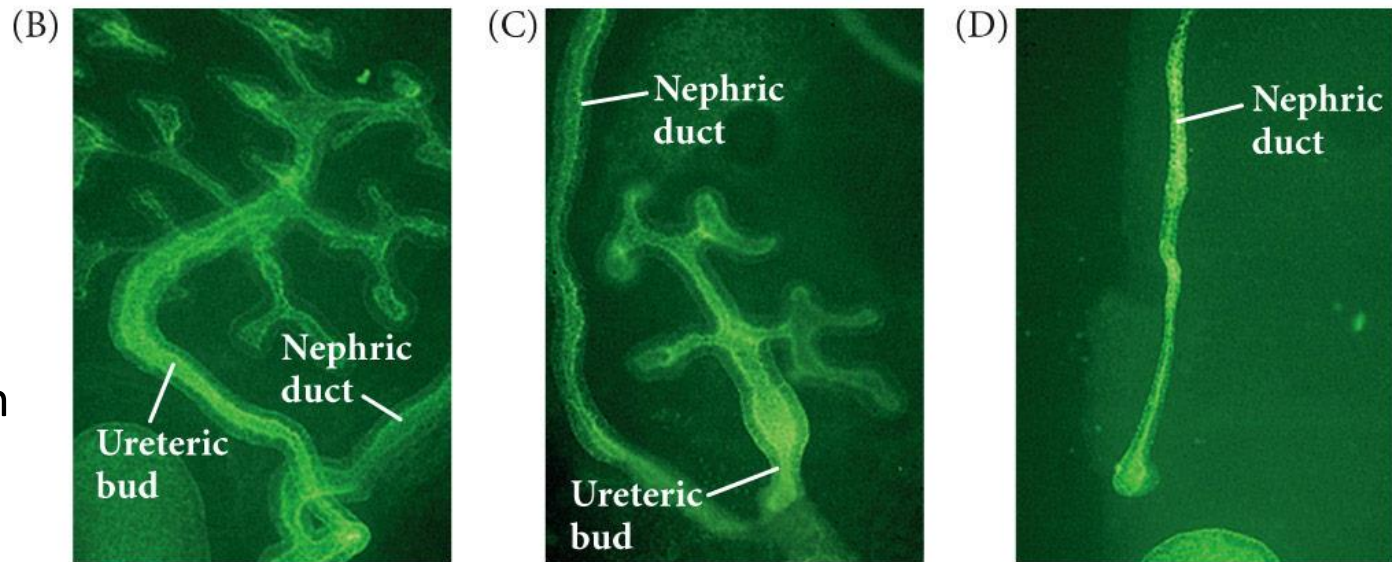
*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 18.5

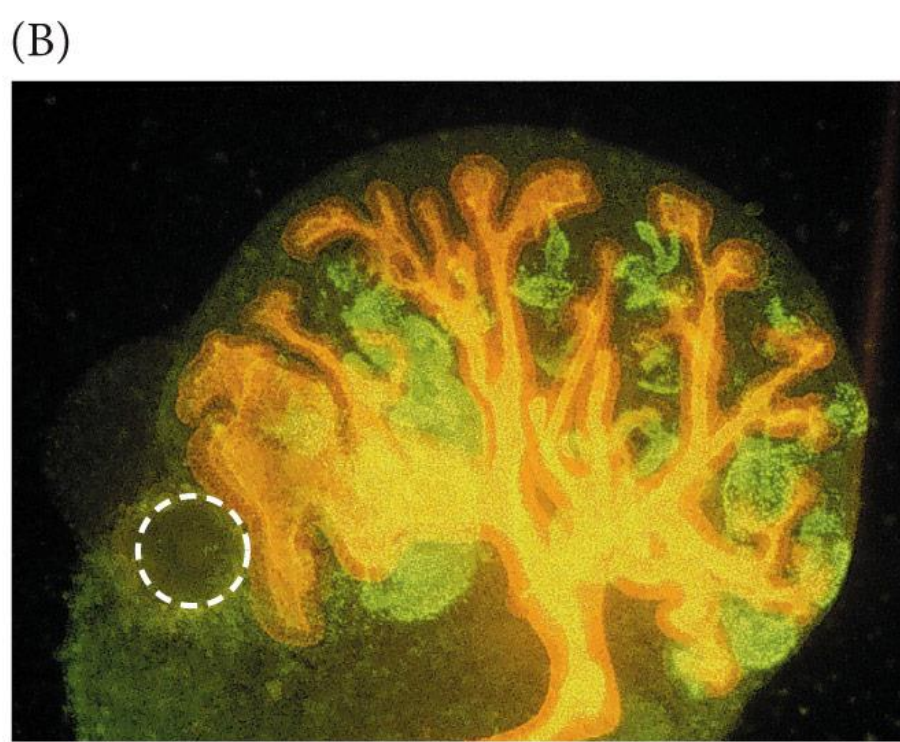
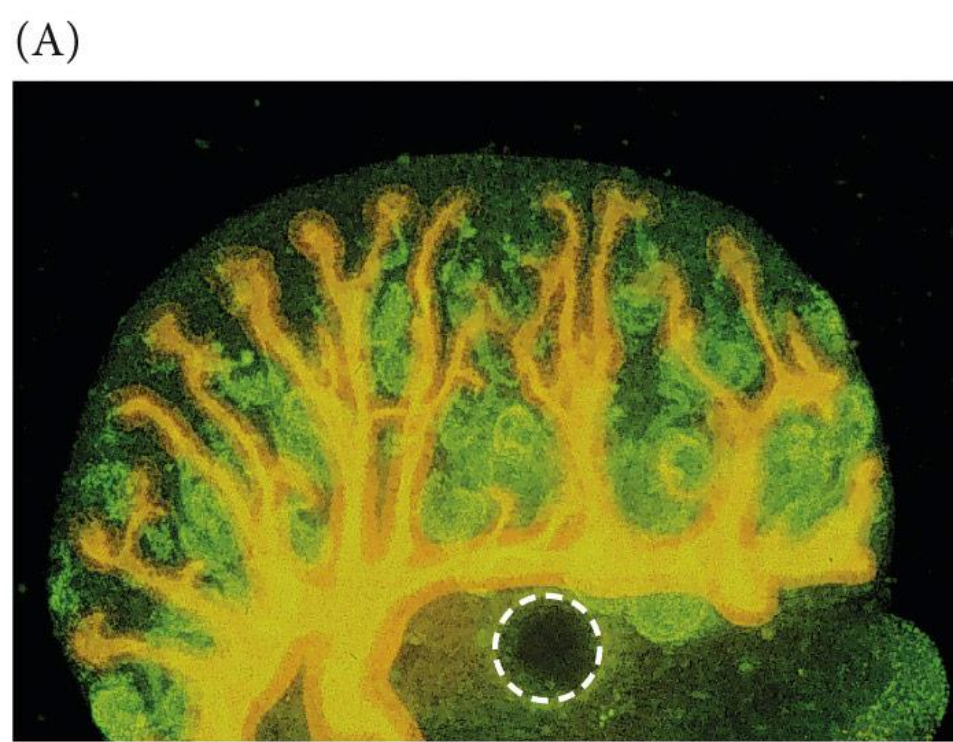
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Le cellule del mesenchima metanefrogeno esprimono il fattore paracrino GDNF. Espressione di GDNF e' localizzata nella porzione posteriore del mesenchima (adiacente al dotto nefrico) e repressa in quella anteriore. Le cellule della gemma ureterica esprimono recettore per GDNF (Ret) e proliferano in direzione della sorgente di GDNF. Cellule della gemma rilasciano fattori paracrini FGF2 e BMP7 che promuovono sopravvivenza e addensamento delle cellule del mesenchima.



Cellule Ret+ (blu) migrano verso il mesenchima. La crescita e ramificazione della gemma e' impedita in mutanti per GDNF.



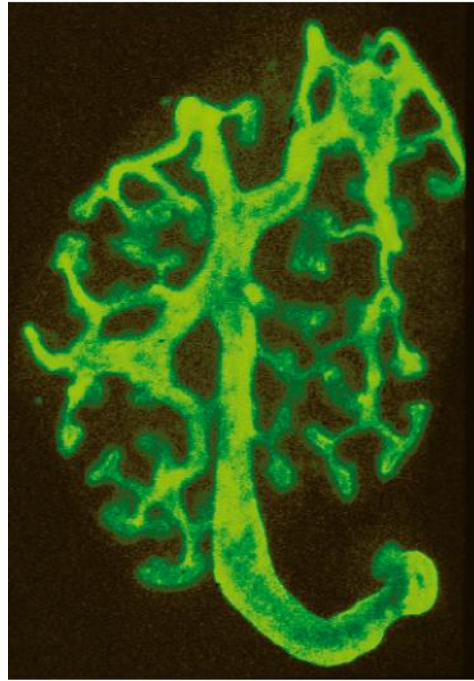


*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 18.8  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

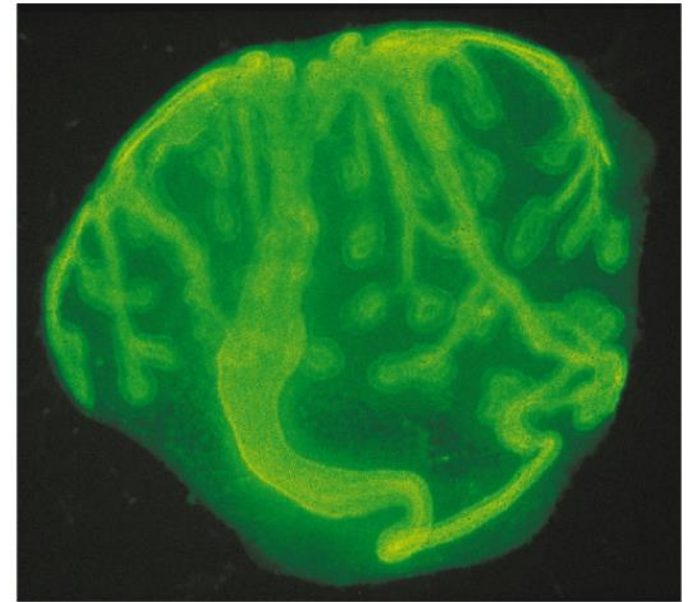
Quando la gemma entra nel mesenchima, GDNF prodotto dal mesenchima promuove l'espressione di Wnt11 all'apice della gemma. Le cellule all'apice della gemma rilasciano Wnt11, che regola livelli GDNF e stimola la ripartizione del mesenchima. A sua volta, il GDNF prodotto dal mesenchima induce la ramificazione della gemma ureterica. Fattori TGF $\beta$  (TGF $\beta$ 1 e BMP4) limitano ramificazione della gemma almeno in parte stimolando la produzione di matrice extra-cellulare che circonda l'epitelio della gemma, impedendo la ramificazione.

Espianti di rene coltivati in presenza di fattori TGF $\beta$  mostrano riduzione delle ramificazioni

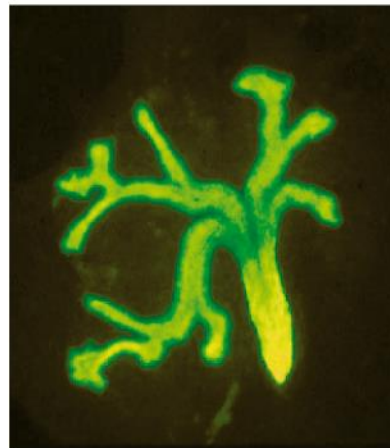
(A)



(B)



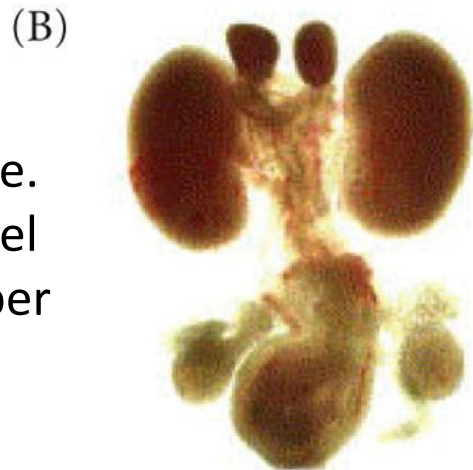
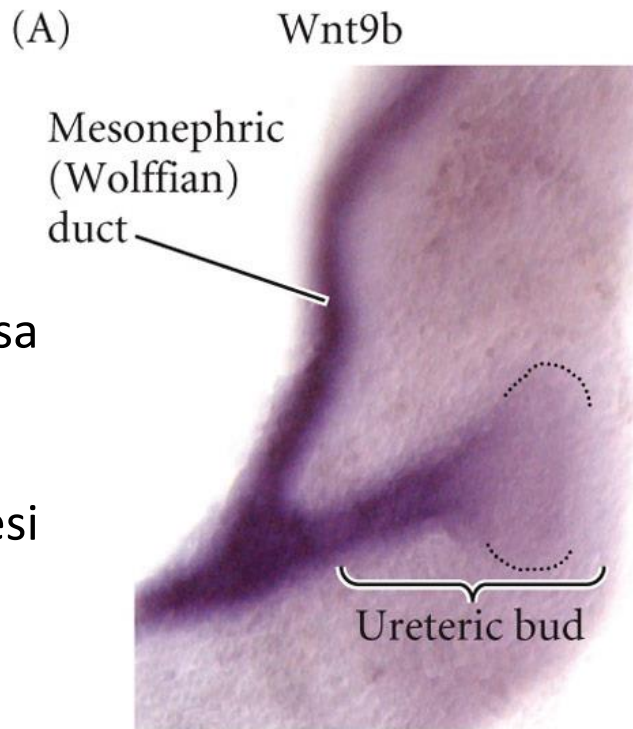
(C)



(D)



I lati della gemma rilasciano segnali Wnt6 e Wnt9b, che stimolano segnale Wnt4 autocrino nel mesenchima. Attivazione segnale Wnt causa aggregazione ed epitelizzazione del mesenchima attraverso sintesi di E-caderina, formazione di lamina basale epiteliale contenente laminina, espressione di recettori per laminina nelle cellule mesenchimatiche e modificazioni citoscheletriche. Espressione di Pax2 e Lim1 nel mesenchima e' importante per questi processi (ruolo nella maturazione oltre che nella specificazione del mesoderma intermedio).

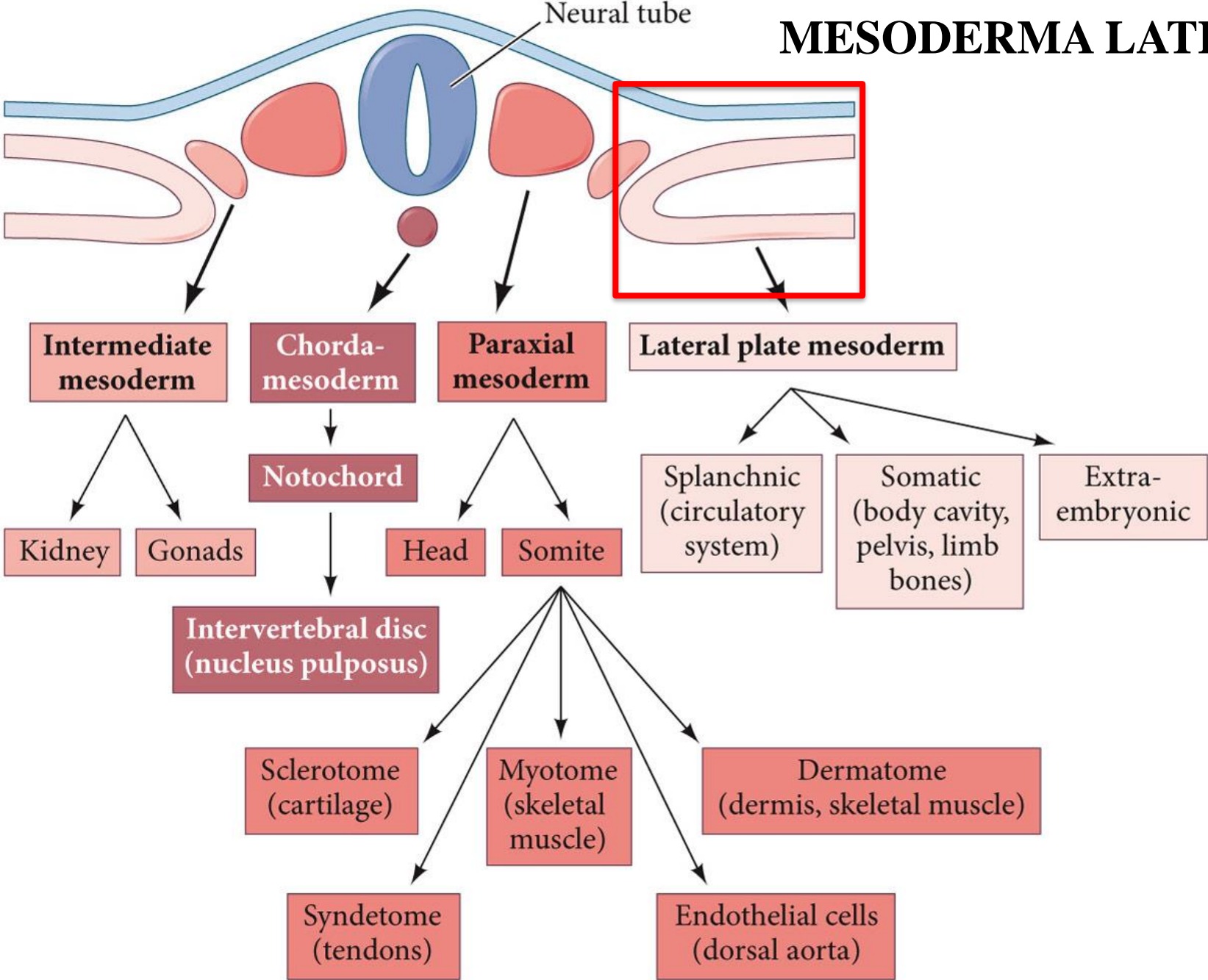


Wild-type



$Wnt9b^{-/-}$

# MESODERMA LATERALE

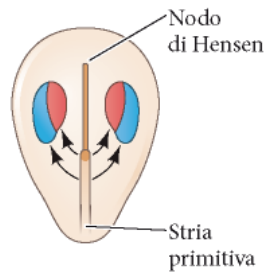


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.1

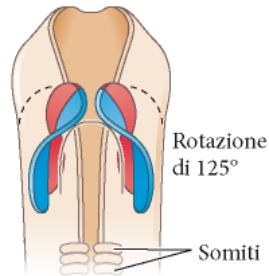


(A) Pollo

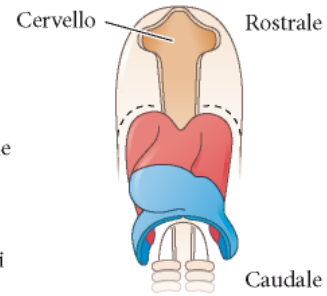
(I) circa 21 ore



(II) circa 28 ore

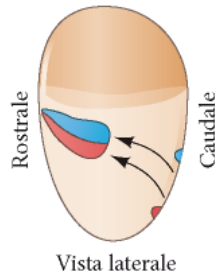


(III) circa 45 ore

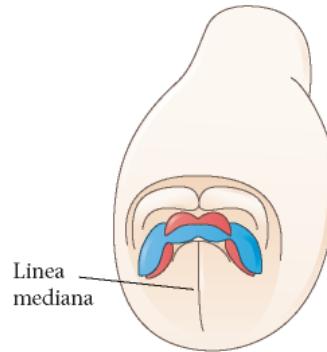


(B) Topo

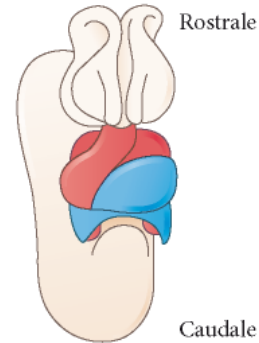
(I) 7 giorni



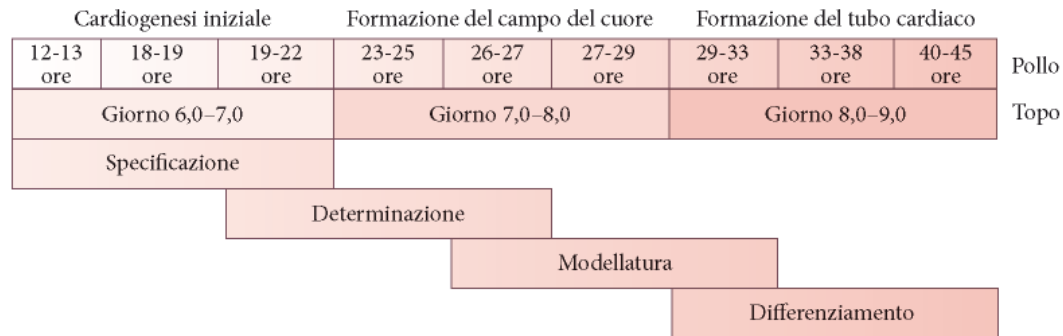
(II) 7,5 giorni



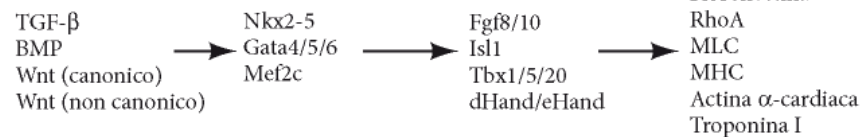
(III) 8,5 giorni



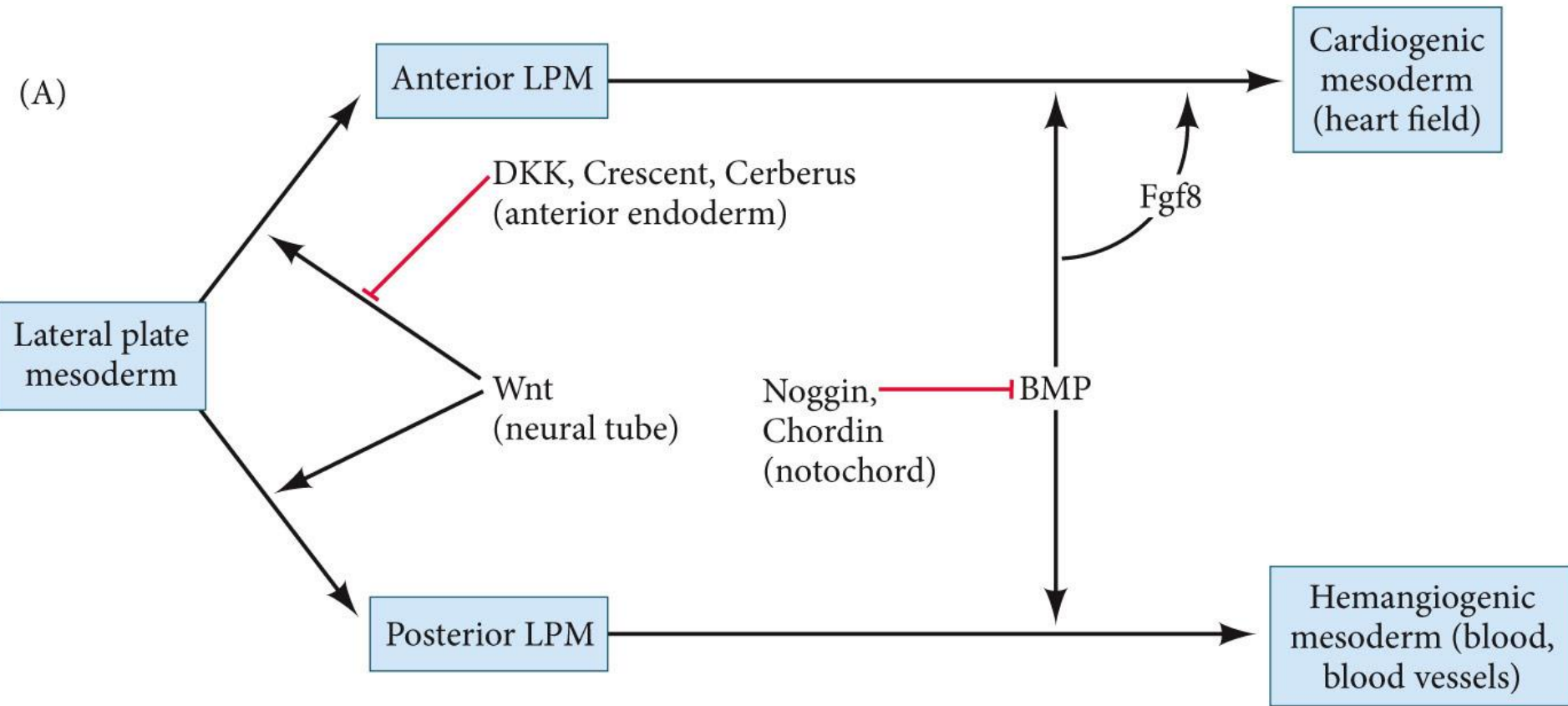
(C)



(D)



(A)



*DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e*, Figure 18.14 (Part 1)

© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Il mesoderma cardiogenico viene specificato dall'endoderma anteriore adiacente. Se l'endoderma anteriore viene rimosso il cuore non si forma. Segnali Wnt presenti nelle regioni embrionali posteriori inducono il mesoderma laterale a formare mesoderma emangiogenico piuttosto che cardiogenico. Questi segnali vengono inibiti nel mesoderma da antagonisti di Wnt prodotti dall'endoderma anteriore. L'endoderma produce inoltre segnali BMP che promuovono differenziamento cardiaco o emangiogenico in base ai livelli di segnale Wnt.